

## University of Groningen

### Polychondritis recidivans

Jordans, Johannes Godefridus Maria

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1970

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Jordans, J. G. M. (1970). *Polychondritis recidivans: Beschrijving van het ziektebeeld en een aantal klinische waarnemingen met een onderzoek naar het voorkomen van tegen kraakbeen-extract gerichte antistoffen*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

POLYCHONDritis  
RECIDIVANS

J. G. M. JORDANS

---

## POLYCHONDritis RECIDIVANS



## STELLINGEN

### I

Polychondritis recidivans dient te worden toegevoegd aan de „exclusions”, zoals deze geformuleerd zijn in de criteria voor de diagnose reumatoïde arthritis, opgesteld door de American Rheumatism Association.

### II

In het serum van patiënten lijdend aan polychondritis recidivans komen geen antistoffen gericht tegen kraakbeenbestanddelen voor.

### III

Kraakbeendestructie bij polychondritis recidivans komt tot stand onder invloed van lysosomale enzymen.

### IV

De opvatting dat intraveneuse pyelografie gecontraïndiceerd is bij patiënten met multipel myeloom is in zijn algemeenheid onjuist.

### V

Het is onwaarschijnlijk dat een immunologisch mechanisme een rol speelt bij het ontstaan van byssinosis.

Lancet II, 607, 1969.

Ann. intern. Med. 71: 257, 1969.

### VI

Behandeling van een toenemend aantal patiënten met terminale nierinsufficiëntie door middel van hemodialyse en transplantatie, verplicht tot gelijktijdige schaalvergroting van het onderzoek naar oorzaak en preventie van nieraandoeningen.

### VII

Het is niet juist, op grond van teleurstellende resultaten van glutenvrij dieet bij dermatitis herpetiformis Duhring, een relatie tussen deze dermatose en structurele veranderingen van het dunne-darmslijmvlies te verwerpen.

Arch. Dermat. 100: 129, 1969.



## VIII

Hoewel het in het algemeen aanbeveling verdient om vooral bij herhaalde peritoneaaldialyses aminozuren aan het dialysaat toe te voegen, zijn er redenen om in dit opzicht voor arginine een uitzondering te maken.

## IX

Het nog altijd voorkomend gebruik van blaaskatheterisatie ter verkrijging van urine voor bacteriologisch onderzoek is verwerpelijk.

## X

In de differentiële diagnose van hepatosplenomegalie met pancytopenie behoort tegenwoordig in Nederland ook kala azar te worden opgenomen.

## XI

De plaats van een ulcus in de maag wordt bepaald door anatomische verhoudingen.

Gastroenterology 57: 280, 1969.

## XII

Bij patiënten met persisterende hypertensie tijdens optimale behandeling met intermitterende hemodialyse is vroegtijdige dubbelzijdige nefrectomie aangewezen.

## XIII

Het verdwijnen van het Gregoriaans uit de roomskatholieke liturgie heeft niet alleen een verarming hiervan tengevolge, maar zal ook in relatief korte tijd leiden tot verlies van deze unieke Westeuropese muziekcultuur.

## XIV

Boutens' vertaling van Homeros' Odyssee verdient opnieuw te worden uitgegeven.





RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

# POLYCHONDRITIS RECIDIVANS

Beschrijving van het ziektebeeld en een aantal klinische waarnemingen, met  
een onderzoek naar het voorkomen van tegen kraakbeen-extract gerichte  
antistoffen

(with a summary in English; avec un résumé en français)

## PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van het doctoraat in de Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit  
te Groningen op gezag van de Rector Magnificus Dr. W. F. Dankbaar  
in het openbaar te verdedigen op woensdag 14 januari 1970 des namiddags  
te 4.00 uur

door

JOHANNES GODEFRIDUS MARIA JORDANS

geboren te Eindhoven

N.V. V/H FIRMA M. J. VAN DER LOEFF - ENSCHEDE - 1970

PROMOTOR: PROF. DR. E. MANDEMA

COREFERENT: DR. F. H. OSWALD

*Aan mijn ouders*

*Voor Els en onze dochters*



## WOORD VOORAF

Het is een goede traditie, een proefschrift te doen voorafgaan door een woord van dank aan hen, die op een of andere wijze aan de verwerkelijking daarvan bijdroegen. Ik wil hierbij graag enkelen met name noemen.

Dr. A. Jansz verleende onmisbare steun bij het immunologisch onderzoek.

De glycosaminoglycanbepaling is het werk van Drs. A. Looyé. Hem en Drs. L. Ruinen ben ik bovendien dankbaar voor de vele discussies.

Mej. Dr. J. J. M. Vegter gaf waardevolle adviezen bij verschillende biochemische vraagstukken.

De vele tijd en aandacht, door Dr. R. Eibergen gegeven aan de revisie van de microscopische preparaten, heb ik bijzonder gewaardeerd.

Bij menigvuldige kleinere en grotere problemen werd op de Apotheek van het Academisch Ziekenhuis, in de persoon van Prof. Dr. T. Huizinga, Mej. E. Juul Christensen en Mevr. Drs. C. Abma-Anderson, nooit tevergeefs een beroep gedaan. Met hen bestond ook op ander terrein een intensieve samenwerking, waaraan ik met veel genoegen terugdenk.

Mej. W. van Dijk, Mej. A. Froma, Mej. G. W. Pastoor, Mevr. J. F. Roggen en Mevr. M. Wibbens-Alberts verrichtten kundig en vaardig veel laboratoriumwerk. Hun onverminderde hulp en belangstelling, ook wanneer de resultaten bij onze verwachtingen achterbleven, waren voor mij een grote steun.

De Heer J. Roona was behulpzaam bij de dierproeven; zijn toewijding verdient spreekwoordelijk te worden.

De altijd enthousiast gegeven technische hulp van de Heer W. Schoenmaker wil ik met nadruk vermelden.

Voor de tekeningen, foto's en andere zaken, die zij in de loop der jaren voor mij vervaardigden, ben ik de Heer S. Pasma en zijn staf veel dank verschuldigd.

Mej. A. Nicolai en de Heer H. J. Kampel verleenden alle medewerking bij het verzamelen van de literatuur.

Mej. G. A. Smit en Mevr. L. B. P. Tiedema-Bosma ben ik zeer erkentelijk voor het typen van het manuscript.

Grote zorg werd door Mej. Drs. A. Hennephof en Drs. G. H. V. Bunt besteed aan de vertalingen van de samenvatting.

Graag wil ik ook mijn dank uitspreken aan alle collegae, die mij de gelegenheid gaven hun patiënten te onderzoeken en mij hun gegevens beschikbaar stelden.

Hooggeleerde Mandema, zeer geachte promotor, weinig konden wij destijds bij de keuze van dit promotieonderwerp vermoeden, hoe de aard van mijn werk in de kliniek de volgende jaren een wel heel andere richting zou nemen. Dit veroorzaakte enige ambivalentie en zonder uw aanmoediging en vasthoudendheid zou dit proefschrift zeker nooit voltooid zijn.

Uw persoonlijke en weinig-conventionele benadering van mensen en dingen, en uw visie op de ontwikkeling van de Groninger Interne Kliniek hebben er geleid tot een in velerlei opzicht unieke structuur. Deze jaren van groei en verandering mee te maken was voor mij een boeiende ervaring.

Dat de opleiding tot internist er niet het stempel draagt van één persoon, komt geheel met uw opzet overeen. Ik dank dan ook al degenen die in dit opzicht voor mij van zo groot belang zijn geweest.

Zeergeleerde Van der Hem, onder hen neem jij een aparte plaats in. Wat onze samenwerking voor mij betekend heeft, kan ik niet in enkele woorden weer-geven. Ik hoop en verwacht dat daaraan geen eind is gekomen en dat we deze in enigerlei vorm nog lang kunnen voortzetten.

Zeergeleerde Oswald, voor de bereidwilligheid en belangstelling waarmee je het manuscript kritisch hebt beoordeeld en voor de tijd besteed aan de discussie van veel details, ben ik je zeer dankbaar.

Tenslotte wil ik U, Vader en Moeder danken voor de leiding en steun die U mij altijd hebt gegeven. De manier waarop U, Vader de geneeskunst beoefent is voor mij steeds een inspirerend voorbeeld geweest.

## INHOUD

	pag.
Inleiding . . . . .	xi
Hoofdstuk I Historisch overzicht . . . . .	1
Hoofdstuk II Eigen waarnemingen . . . . .	6
Hoofdstuk III Bespreking van het ziektebeeld aan de hand van literatuurgegevens en eigen waarnemingen . .	36
Hoofdstuk IV Gelimiteerde vormen van polychondritis recidi- vans . . . . .	78
Hoofdstuk V Pathologische anatomie . . . . .	104
Hoofdstuk VI Glycosaminoglycanurie . . . . .	109
Hoofdstuk VII Antistoffen tegen kraakbeen . . . . .	121
Hoofdstuk VIII Etiologie en pathogenese . . . . .	130
Samenvatting . . . . .	137
Summary . . . . .	143
Résumé . . . . .	149
Literatuur . . . . .	157

„What seems to be a very rare disorder, often becomes merely uncommon when it is recognised and reported.”

William B. Bean, 1958.



## INLEIDING

Het is in de geneeskunde een niet zo ongewoon verschijnsel, dat een ziektebeeld, lang als een curiositeit beschouwd, tenslotte aanmerkelijk frequenter blijkt voor te komen naarmate het groter bekendheid krijgt. Niettemin is het enigszins verbazingwekkend dat dit ook geldt voor een aandoening met zo gemakkelijk waarneembare, opvallende en zelfs bizarre symptomen als polychondritis recidivans.

Het aantal gepubliceerde gevallen van deze merkwaardige ziekte is sinds 1964 meer dan verdubbeld ten opzichte van de 40 daaraan voorafgaande jaren. In de Nederlandse literatuur werden de eerste gevallen in 1966 beschreven. Eenmaal met het ziektebeeld bekend, konden wij in een kort tijdsbestek meerdere patiënten in de Groninger interne kliniek observeren. Enkele collegae, attent geworden op het voorkomen van de ziekte, waren in staat dit aantal spoedig te vergroten en stonden ons met grote bereidwilligheid de gegevens van hun patiënten af.

De coördinatie van de literatuurgegevens over polychondritis recidivans en een uitvoerige beschrijving van het ziektebeeld aan de hand van deze waarnemingen en onze eigen ervaringen, was het eerste doel van dit proefschrift. Speciale aandacht werd hierbij gegeven aan minder spectaculaire uitingsvormen van de ziekte. Daarnaast werd onderzoek verricht naar de toename van de glycosaminoglycan uitscheiding in de urine en naar een eventuele relatie tussen deze uitscheiding en een verhoogde hydroxyprolinurie. Tenslotte gingen wij na, of bij onze patiënten circulerende antistoffen tegen kraakbeen konden worden aangetoond.



## HISTORISCH OVERZICHT

Jaksch-Wartenhorst beschreef in 1921 en 1923 de ziektegeschiedenis van een patiënt, lijdende aan wat hij noemde „eine Systemerkrankung der Knorpel”. Hij meende met een nieuw ziektebeeld te doen te hebben en gaf dit de naam Polychondropathia.

Een 32-jarige man werd op 9 mei 1920 acuut ziek met koorts en gezwollen, pijnlijke gewrichten van vingers, polsen, rechter knie en tenen van de rechter voet.

Tevoren was hij altijd gezond geweest, in zijn familie kwam geen gewrichtslijden of andere bijzondere aandoening voor.

Nadat deze eerste verschijnselen grotendeels verdwenen waren, ontstond een pijnlijke zwelling van beide oorschelpen. Ook dit verbeterde spontaan, maar de oren herkregen niet hun normale vorm, ze leken geschrompeld en stonden van het hoofd af. De normale contouren van de oorschelpen waren niet meer herkenbaar. De meatus acusticus externus was geheel afgesloten. De oorlelletjes toonden geen enkele afwijking. Het gehoor, dat tijdens deze periode verminderde, herstelde maar ten dele wanneer de gestenoseerde meatus externus met een trechtertje werd opengehouden. Tevens waren er klachten over oorsuizen.



Fig. 1.



Fig. 2.

*De patiënt van Jaksch-Wartenhorst, een en twee jaar na het begin van zijn ziekte.  
(Gereproduceerd met toestemming van Urban & Schwarzenberg Verlag, W'ien.)*

Vier maanden na het begin van de ziekte zakte in het verloop van één dag de neusrug in, zonder pijn of ontstekingsverschijnselen. Er ontstond een karakteristiek uiterlijk (fig. 1 en 2). Bij laryngoscopisch onderzoek werd een verdikte en verkorte epiglottis gezien.

Röntgenfoto's toonden versmalde gewrichtsspletten en een onregelmatig oppervlak van meerdere interfalangeale gewrichten.

De observatie van deze patiënt strekte zich vervolgens uit over een periode van twee jaren, waarin weinig veranderde. In enkele vingergewrichten en in de rechter knie ontstond bewegingsbeperking. Gedurende enkele maanden waren de ribkraakbeenderen en de processus xiphoideus sterni drukpijnlijk. Bij het in die tijd gebruikelijk laboratoriumonderzoek werden, behoudens een relatieve lymfocytose, geen afwijkingen gevonden.

Hoewel het histologisch bewijs ontbrak, – een proefexcisie uit het neusseptum bevatte geen kraakbeen en toonde slechts hyperplasie van het slijmvlies –, beschouwde Jaksch-Wartenhorst dit ziektebeeld als een gegeneraliseerde kraakbeenaandoening, niet van infectieuze maar van degeneratieve aard, die na een acuut begin spoedig in een chronisch stadium leek over te gaan, zonder veel neiging tot progressie.

Iedere aanwijzing ter verklaring van deze ziekte ontbrak. Gedacht werd aan een mogelijke samenhang met de niet onbeduidende hoeveelheden bier die de man, brouwer van beroep, gewoon was te drinken.

De verdere lotgevallen van deze patiënt zijn ons niet bekend.

Naar alle waarschijnlijkheid is deze ziektegeschiedenis, hier verkort weergegeven, de eerste beschrijving van een merkwaardige aandoening, waarbij ontstekingsverschijnselen en ten gronde gaan van kraakbeen een centrale plaats innemen. Men kan er zich over verwonderen dat een dergelijk ongevoon ziektebeeld niet eerder zou zijn waargenomen en gesignaleerd. Hoewel in literatuur uit de vorige en het begin van deze eeuw vele voorbeelden van oorschelp- en neuskraakbeen afwijkingen van allerlei veronderstelde aard en oorzaak zijn te vinden, zoekt men er tevergeefs naar de beschrijving van een gegeneraliseerde kraakbeenaandoening. Pas in 1936 vinden we een tweede geval vermeld door Von Meyenburg. Ook deze meende een nieuw ziektebeeld te beschrijven onder de naam „Systematische Chondromalacie”.

Bij deze patiënt, een jongen van 14 jaar, verliep de aandoening veel ernstiger. Het begon met een lichte angina, hoesten en heesheid, na 2 maanden gevolgd door een snel verdergerende dyspnoe door een acute laryngitis met sterke zwelling van de stembanden, wat een tracheostomie noodzakelijk maakte. Hierna traden in snelle opeenvolging ontstekingsverschijnselen op aan vrijwel alle grote gewrichten. Het kraakbeen van de neusrug, de oorschelpen, het ribskelet en de larynx verdween, al dan niet na een fase van acute ontsteking. Het schildkraakbeen voelde tenslotte papierdun aan, de oorschelpen waren slap, het borstbeen ingezonken. Na 10 maanden overleed de jongen cachectisch.

Bij de obductie, waarvan door Altherr (1936) uitvoerig verslag is gedaan, werd een miliaire tuberculose gevonden. Hiernaast bestond een gegeneraliseerde aantasting van alle kraakbeen, dat overal grotendeels verdwenen was. De wand van de trachea en grote bronchi was slap, het lumen vernauwd. Op grond van microscopische bevindingen concludeerde Altherr dat aan alle verschijnselen een reumatisch proces ten grondslag

moest liggen. Er waren een aantal indirecte argumenten om aan te nemen dat de tuberculose pas in een later stadium van de ziekte was ontstaan.

In 1930 deed Collet op een bijeenkomst van de „Société de laryngologie des Hôpitaux de Paris”, mededeling over een vrouw met een „chondromalacie avec manifestations articulaires”, waarbij later vooral een progressieve perceptieve slechthorendheid en ernstige vestibulaire stoornissen op de voorgrond stonden.

In een thèse voor de universiteit van Parijs besprak Desclaux in 1939, onder de titel „Manifestations de chondromalacie généralisée et phénomènes rhumatismaux”, een patiënt bij wie in 1936 acute gewrichtsontstekingen optraden, spoedig gevolgd door kraakbeendestructie op meerdere plaatsen. Hier is voor het eerst ook sprake van ontstekingsverschijnselen aan de ogen. In 1938 ontstond een mitraal- en aortavitium; een jaar later volgde de dood door decompensatio cordis.

Uit de beschrijving van deze casus is het bestaan van een gegeneraliseerde kraakbeen aandoening niet twijfelachtig, maar deden de bijkomende afwijkingen tevens denken aan een acuut reumatisch proces. Hierna duurde het tot 1948 voor Gordon en medewerkers een vijfde geval beschreven. Ook deze auteurs waren zich niet bewust van eerdere publikaties. Zij onthielden zich van een benaming en spraken slechts van „diffuse inflammation of cartilage”. De belangrijkste verschijnselen bestonden uit recidiverende ontstekingen van enkele grote gewrichten en van oor-, neus-, rib- en larynx-kraakbeen. Hier was eveneens een tracheostomie noodzakelijk. Voorts traden er een conjunctivitis, iridocyclitis en een onverklaarde anemie bij op en waren er elektrografische aanwijzingen voor een myocarditis. Deze 34-jarige vrouw overleed na een ziekte duur van bijna vier jaar.

Tot 1950 waren aldus in de wereldliteratuur deze 5 patiënten bekend, die allen met vrij grote zekerheid aan dezelfde ziekte leden. Uit de beschrijvingen bleek duidelijk:

1. dat de aandoening niet zonder meer bij een bekende ziekte-eenheid kon worden ingedeeld,
2. dat het ziekteproces, zo het al primair een ontsteking en/of degeneratie van kraakbeen betrof, toch niet tot kraakbeen beperkt leek te blijven,
3. dat het verloop lethaal kon zijn; drie van de vijf patiënten overleden binnen vier jaar na het optreden van de eerste verschijnselen.

Hierna nam het aantal gepubliceerde waarnemingen sneller toe. Vooral het voortreffelijke overzicht van Pearson e.a. (1960) droeg bij tot een grotere bekendheid van de aandoening. Zij beschreven hierin de hen bekende gevallen uit de literatuur, op dat moment waren het er in feite 16, en voegden daaraan 4 nieuwe waarnemingen toe.

Een verslag over 14 patiënten uit de Mayo-clinics (Kaye en Sones 1964) wetigde de veronderstelling dat de aandoening niet extreem zeldzaam kon zijn. Men zou verwachten dat het ziektebeeld nu allengs beter omschreven zou worden, maar dit was niet het geval.

Afwijkingen aan vele andere organen werden met polychondritis in verband

gebracht. Zo vermeldde Dolan e.a. in 1966 in een overzicht over 36 publikaties (51 patiënten) aandoeningen van ogen, huid, lever, nieren, myocard, hartkleppen en aortawand.

Niet al deze waarnemingen kunnen de toets der kritiek doorstaan. Toch is in elk geval een samenhang tussen het „ontstekings”-proces dat zich afspeelt aan het kraakbeen en het gelijktijdig voorkomen van afwijkingen aan ogen, hart en grote vaten waarschijnlijk (Pearson 1967).

De etiologie is tot heden onduidelijk gebleven. Er is ook weinig concreet onderzoek naar verricht. Aanvankelijk heeft men gemeend met een acute reumatische aandoening te maken te hebben, of met een variant van de chronische reumatoïde arthritis (Altherr 1936, Desclaux 1939). Later gingen de gedachten uit naar een genese van auto-immunologische aard (Harwood 1958, Kaye en Sones 1964, Dolan e.a. 1966), of naar een verworven metabole stoornis (Bean 1958, Seifert en Strobel 1961). Deze theorieën hebben weinig feitelijke basis. Dit is vooral een gevolg van het feit dat onderzoek naar de chemische samenstelling, de stofwisseling en de antigene eigenschappen van kraakbeen grotendeels van zeer recente datum is. Bovendien was begrijpelijkerwijze veel van dit speurwerk rechtstreeks of indirect gericht op het ontraadselen van de etiologische problemen rond de reumatoïde arthritis.

Speciale vermelding verdienen de klassieke experimenten van Thomas (1956), die bij konijnen door intraveneuze toediening van papaïne chondrolysis door verdwijnen van de intercellulaire kraakbeentussenstof veroorzaakte. Dit onderzoek, voortgekomen uit een toevallige waarneming, heeft er in belangrijke mate toe bijgedragen dat kraakbeen niet meer als een metabool inert weefsel werd beschouwd en was onder andere aanleiding tot recente onderzoekingen over de afbraak van eiwit-polysaccharide complexen in de kraakbeentussenstof onder invloed van lysosomale enzymen (overzicht: Fell 1969).

Het incidentele, casuïstische karakter van de literatuur over de ziekte en de duistere etiologie, vormen de verklaring voor het grote aantal namen, dat er aan is gegeven (tabel 1).

TABEL 1. *Namen, waaronder de ziekte in de literatuur bekend is.*

Polychondropathia	Jaksch-Wartenhorst 1923
Systematisierte Chondromalacie	Von Meyenburg, Altherr 1936
Polychondritis chronica atrophicans	Bober e.a. 1955
Rheumatic chondritis	Kahn en Kilbury 1956
Diffuse perichondritis, chondritis and iritis	Harwood 1958
Von Meyenburgs disease	Wiedmann e.a. 1959
Panchondritis	Wagemann 1959
Relapsing polychondritis	Pearson e.a. 1960
Panchondritis rheumatica	Strobel en Seifert 1961
Chondrolytische Perichondritis	Seifert en Strobel 1961
Polychondritis acuta	Urbacek en Simeckova 1961
Syndroom van Askenazy	Arslan 1963
Chronic atrophic perichondritis	Thould e.a. 1965
Panchondritis systematica	Baerthold 1965

In 1960 hebben Pearson en medewerkers de naam „relapsing polychondritis” voorgesteld, waarmee zij vooral de nadruk wilden leggen op het intermitterende karakter van de verschijnselen.

In publikaties in de Engelse taal wordt deze naam sindsdien overwegend gebruikt. Waarschijnlijk om deze reden blijven de Fransen spreken van „la polychondrite chronique atrophiante”.

Er zijn tegen deze beide namen wel bezwaren aan te voeren. Een eerste tegenwerping geldt de eenzijdige nadruk op de aandoening van kraakbeen, zoals ook al door Pearson werd onderkend. Vervolgens zijn zij weinig exact. Kraakbeen kan niet „ontsteken” in de strikte zin van het woord, een „chondritis” bestaat dus eigenlijk niet. De term chondrolytische perichondritis is, althans wat dit betreft, juist. Maar deze suggereert weer een bepaalde volgorde van gebeurtenissen en een causaal verband, chondrolyse als gevolg van perichondritis, hetgeen niet noodzakelijk het geval hoeft te zijn.

Bovendien komt ook hierin niet tot uitdrukking dat afwijkingen aan andere organen onmiskenbaar een deel van het ziektebeeld vormen. Het is duidelijk dat alleen een benaming, die het oorzakelijke gebeuren aanduidt, hier voldoening geeft. Iedere naam zal noodgedwongen descriptief en onvolledig zijn, zolang de etiologie niet is opgehelderd. Daarom verdient een algemeen aanvaarde term voorlopig de voorkeur. In dit proefschrift zal ik mij houden aan de benaming, die sinds 1960 het meest gebruikt is: recidiverende polychondritis of polychondritis recidivans.

## EIGEN WAARNEMINGEN

In de periode van 1964 tot 1969 hebben wij 10 patiënten gezien, bij wie de diagnose polychondritis recidivans gesteld is.

Deze waarnemingen vallen in twee groepen uiteen. Vijf patiënten hadden, in meer of minder hevige mate, recidiverende symptomen gedurende de tijd dat zij vervolgd werden. Bij vijf anderen was het verloop anders. Hier waren de verschijnselen die tot de diagnose leidden gedurende een bepaalde periode van de observatieduur aanwezig en verdwenen daarna volledig, hetgeen bij enkelen ook bij obductie kon worden bevestigd.

Wij hebben gemeend beide groepen afzonderlijk te moeten beschouwen. In dit hoofdstuk zullen de patiënten met het meer „klassieke” ziekteverloop worden beschreven.

Twee van hen waren tijdens de acute fase van hun ziekte opgenomen in de Interne Afdeling van het Academisch Ziekenhuis te Groningen. De overigen waren elders onder behandeling, waar wij hen, dankzij de bereidwilligheid van verschillende collegae, meerdere malen konden onderzoeken en poliklinisch vervolgen.

Het chemisch laboratorium onderzoek, voor zover dit in Groningen plaats vond, werd verricht in het laboratorium van de Interne Kliniek (Dr. J. J. M. Vegter). Onderzoek naar circulerende antistoffen met behulp van immunofluorescentie, passieve haemagglutinaties reactie (PHR) en antiglobuline consumptietest (ACT) geschiedde in het laboratorium voor immunologie (Dr. A. Jansz en Dr. J. A. M. Snijder) van het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid te Groningen (Dr. R. K. Koopmans) en ten dele in het laboratorium voor auto-immuunziekten (Dr. T. E. W. Feltkamp) van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst te Amsterdam (Prof. Dr. J. J. van Loghem). Naar schildklier antistoffen werd zowel met de immunofluorescentie techniek als met de PHR gezocht. Het microscopisch onderzoek van d.m.v. biopsiën en obducties verkregen preparaten werd verricht in het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium (Prof. Dr. A. Arends) van de Rijksuniversiteit te Groningen. Revisie hiervan geschiedde door Dr. R. Eibergen. De coupes werden gefotografeerd door collega J. J. Wachters, Hoofd van de Medische Fotodienst.

W.P. geboren 1902. Statusnummer 35450.

Deze 61-jarige man zagen wij voor het eerst in maart 1964.

*Voorgeschiedenis.* Als jongen was hij vaak verkouden en had dikwijls een verstopte neus. Zeker sinds 15 jaar en waarschijnlijk al veel langer, had hij lichte bronchitisverschijnselen, waarbij hij wel eens in geringe mate benauwd was, vooral 's nachts.

In 1959 vond prostatectomie plaats wegens benigne prostaat hypertrofie. Hij herinnerde zich niet verder ooit ziek geweest te zijn, er waren nooit gewrichtsklachten of aandoeningen van de ogen. Het gehoor zou altijd goed geweest zijn.

In de familie bestonden geen bijzondere ziekten, met name geen reumatische aandoeningen en geen diabetes mellitus. Ook het bestaan van CARA symptomen bij familieleden was patiënt niet bekend.





*Fig. 3 en 4. Oorschelpen van pat. W.P. in het acute stadium. De gehoorgang is beiderzijds geheel afgesloten.*

*Voorafgaande symptomen.* In de winter van 1963 begon hij meer te hoesten en traden met toenemende frequentie benauwdheidsaanvallen op, vooral in de vroege ochtenduren. Ook had hij enkele malen een bronchus infectie. Hij zou tijdelijk behandeld zijn met o.a. dexamethason (celestone) en oxyphenonium bromide (antrenyl). Later verrichtte men elders een onderzoek met inhalatie antigenen, dat positief uitviel voor tabak, veren, mijten en menselijke epitheelcellen. Hierna werd een desensibilisatiekuur ingesteld.

In september 1963 werd op een elektrocardiogram een partieel linker bundeltakblok gezien. In november 1963 was hij nog eens elders opgenomen wegens een status astmaticus (Dr. W. J. F. van der Bijl, allergoloog te Amsterdam). Tijdens deze opname werd de stem plotseling hees, terwijl klachten ontstonden van neusverstopping. Hij werd behandeld met penicilline en een digitalis preparaat. In redelijke toestand kwam hij in december 1963 weer thuis, maar de stem bleef hees en de neus verstopt.

Een maand later werden poliepen verwijderd, hoog uit de neus en de ethmoïdstreek (Dr. H. Taselaar, KNO arts Leeuwarden). Microscopisch onderzoek toonde oedemateus bindweefsel met diffuus enige infiltratie van plasmacellen en enkele eosinofiele leucocyten.

*Ziektebegin.* Korte tijd later, het tijdsinterval was niet precies na te gaan maar bedroeg hoogstens twee weken, ontstond zonder aanleiding pijn in de rechter gehoorgang. De omgeving van de meatus acusticus externus rechts was gezwollen en pijnlijk, het oor bleef droog. Met de gedachte aan een furunkel werd dit behandeld met diachylonzalf, zonder gevolg. Na een week werd de hele rechter oorschelp dik en donkerrood verkleurd, met hevige pijn, spontaan en bij aanraking. Penicilline gaf geen verbetering, ook aan de linker oorschelp traden integendeel dezelfde verschijnselen op. Cortisonzalf had eveneens geen invloed. Intussen was ook een pijnlijke roodheid van het rechter oog ontstaan.

∞ TABEL 2. Enkele gegevens betreffende het laboratoriumonderzoek van patiënt W.P.

	mrt. '64	mei '64	juli '64	jan. '65	febr. '66	jan. '67	aug. '67
BSE, mm 1e uur	133	86	32	17	23	44	20
Hb, gr%	9,9	10,2	12,1	11,6	14,3	11,9	12,5
leuc./mm <sup>3</sup>	16.000	9700		9000	6800	10.800	6600
eos. leuc./mm <sup>3</sup> of %	11 × 11		3 × 11	8 × 11	3 × 11		
Tot. serum Eiwit, gr%	8,0	7,1	7,8	7,47	6,89	6,35	6,49
albumine, gr% = % v. T.E.	1,73 = 21,6	1,45 = 20,4	2,58 = 33,1	3,17 = 42,4	3,18 = 46,1	2,60 = 41	3,08 = 47,5
alfa-1 glob.	0,39 = 4,9	0,24 = 3,5	0,34 = 4,3	0,32 = 4,3	0,28 = 4,1	0,28 = 4,1	0,35 = 5,3
alfa-2 glob.	1,14 = 14,2	0,73 = 10,2	0,75 = 9,6	0,81 = 10,9	1,12 = 16,3	1,23 = 19,4	1,06 = 16,3
bèta glob.	0,94 = 11,8	0,63 = 8,9	0,78 = 10,0	0,73 = 9,8	0,66 = 9,6	0,83 = 13,0	0,84 = 13,0
gamma glob.	3,80 = 47,5	4,05 = 57,0	3,35 = 43,0	2,44 = 32,6	1,65 = 23,9	1,41 = 22,2	1,16 = 17,9
immuunglob. G, mg/ml	verhoogd*)	41,5	40,3	29,1	16,5		
A	verhoogd*)	14,7	10,5	6,3	3,8		
M	normaal*)	1,0	1,0	0,6	0,7		
anti-kern a.st. (fluor.)	zwak pos.		zwak pos.	neg.	neg.		neg.
perinucl. fluor.	neg.		neg.	neg.	neg.		neg.
ACT met kernen		sterk pos.	pos.	neg.			
leuc.		pos.	zwak pos.	neg.			
thromb.		pos.	pos.	neg.			
schildklier a.st.		neg.		neg.			
anti-parietaalcel a.st.		neg.		neg.			
skeletspier a.st.		neg.					
serol. reuma reacties	neg.	neg.	neg.	neg.			Rose 1:32 Latex neg.
hydroxyprolinurie, mg/24 u.	76	97	73	57		35	

\*) Immunoelctroforese.

Patiënt werd koortsig, braakte en voelde zich hoe langer hoe zieker. Via de kliniek voor Keel-, Neus en Oorheelkunde (Prof. Dr. E. Huizinga) van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, werd hij tenslotte opgenomen op de afdeling Dermatologie (Prof. Dr. M. Ruiter). Hier bleek onder meer dat plakproeven met diachylon en cortisonzalf negatief waren. Er werd een proefexcisie genomen uit ieder van beide oorschelpen. In deze biopsiën, die mogelijk niet diep genoeg gingen, werd geen kraakbeen aangetroffen. In de subcutis bevond zich een dicht vaatrijk ontstekingsinfiltraat met lymfocyten en plasmacellen, maar ook enkele polynucleaire en eosinofiele leucocyten. Omdat de algemene toestand achteruit ging, werd patiënt op 13 maart overgeplaatst naar de interne afdeling.

*Onderzoek.* Hij maakte een zieke indruk. Er bestond een voornamelijk expiratoire dyspnoe maar ook een lichte inspiratoire stridor. De stem was hees. Beide oorschelpen waren sterk verdikt, donkerrood, week van consistentie en pijnlijk (fig. 3 en 4). De oorlelletjes zagen er normaal uit en voelden normaal aan. Beiderzijds was de meatus acusticus externus door de zwelling vrijwel gesloten. De gehoorscherppte was in lichte mate verminderd. Beide ogen toonden diffuus een sterk toegenomen vaatinjectie en eveneens beiderzijds een onscherp begrensde verdikking van de sclera. Aan neus, mond en keelholte werden geen afwijkingen waargenomen. De kraakbenige delen van de larynx en het bovenste deel van de trachea vielen niet op door pijnlijke en leken normaal van consistentie. Het thorax skelet was normaal.

Aan het hart werd, behalve een tachycardie (140/min regulair) geen afwijking gevonden. De longgrenzen stonden laag en bewogen weinig bij de ademhaling. Bij auscultatie waren veel brommende en piepende rhonchi te horen. Het expirium was verlengd. Het onderzoek van de wervelkolom gaf normale bevindingen. Lever en milt waren niet palpabel, ook overigens was het onderzoek van de buik niet afwijkend. Behoudens een spoor pretibiaal oedeem werden aan de extremiteiten geen afwijkingen gevonden, m.n. niet aan de gewrichten. Ook de huid was normaal. De bloeddruk bedroeg 150/90 mm Hg. De centrale veneuze druk was niet verhoogd. De rectale temperatuur was 38,8°C.

Er bestond dus een chronische astmatische bronchitis met acute exacerbatie en een scleritis beiderzijds, maar overigens was aanvankelijk de diagnose, die het gehele symptomencomplex omvatte, niet duidelijk. Pas enkele weken later, toen ook verschijnselen aan neus en gewrichten waren opgetreden, stelde wijlen Dr. J. J. Bode, die zich de publikatie van Pearson herinnerde, de juiste diagnose.

*Laboratoriumgegevens.* Een aantal hiervan zijn vermeld in tabel 2. Bloedbeeld: hematocriet 28%, erythrocyten  $2,93 \times 10^6$  per mm<sup>3</sup>; MCH 34 pg, MCV 96 µ<sup>3</sup>, MCHC 28%, reticulocyten 220/100, trombocyten 509.000 per mm<sup>3</sup>, differentiatie van het witte bloedbeeld: basof. 1, staaflk. 5, segm.k. 78, lymfoc. 13, monoc. 3%. De maagzuurwaarden waren hoog, een vitamine B<sub>12</sub> resorptietest volgens Schilling viel normaal uit. De faeces bevatte geen occult bloed. Sternaal punctaat: lichte vermeerdering van overigens normale plasmacellen, normale erythropoïese. Urine: geen proteinurie, geen reducerende stoffen, sediment 10-15 leucoc. per gezichtsveld, enkele erythrocyten. Later steeds een normaal sediment. Aminoacidurie 1866 mg per etmaal (normaal tot 1100 mg). Het patroon hiervan bij onderzoek d.m.v. hoogspanningselectroforese was normaal (Drs. J. Bouman). Eenmaal werd in de 10× geconcentreerde urine Bence Jones eiwit, type kappa, gevonden (Ouchterlony techniek). Nadien kon dit echter niet opnieuw worden aangetoond. Nierfunctie: creatinine 0,62 mg%, creatinine klaring 209 ml/min. Leverfunctie: Alk. fosf. 11 E.K.A., SGPT 59 E, LDH 160 E. Broomsulphthaleïne retentie 35% (bij i.v. belasting met 5 mg/kg na 45 min.). Negatief of normaal viel het volgende onderzoek uit: LE cellen, lues serologie, tuberculine reacties, Löwensteinkweken van het sputum, electrolyten in het serum, urinezuur, zure fosfatase. Het hoge gammaglobuline in het papier-elektroferogram was diffuus. Er bestond een duidelijke „schouder” in het overgangsgebied tussen bèta en gammaglobuline, maar

zonder abnormale gradiënten. Bij immuno-electroforetisch onderzoek van het serum bleek dit op een verhoging van het immuunglobuline A te berusten.

Cutaan en intracutaan allergie onderzoek met de gebruikelijke allergenen (voorafgaand aan corticosteroid toediening) was geheel negatief.

Röntgenologisch onderzoek van de thorax: behoudens een matige vergroting van de linker ventrikel en enige toename van streperige tekening in beide ondervelden, geen afwijkingen, met name ook niet aan het ribskelet.

Elektrocardiogram: incompleet linker bundeltakblok. Dit bleef ook later onveranderd.

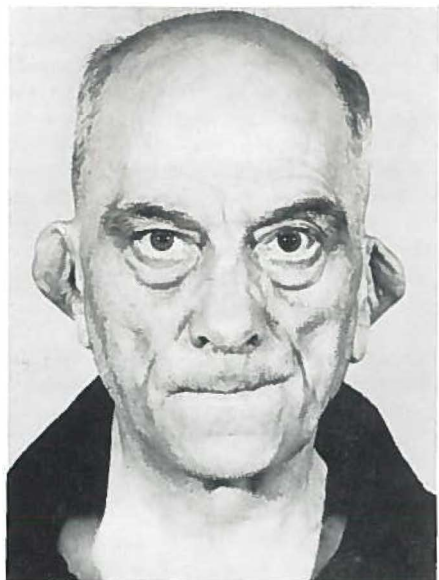
Longfunctieonderzoek (Dr. G. J. Tammeling). Aanvankelijk bestond er een sterke beperking van de vitale capaciteit (2410 ml, normaal 3660 ml) en expiratoire seconde capaciteit (24% van de v.c. = 590 ml, normaal 62%). Er was een, zij het gering, effect van medicamenten aantoonbaar, na thiazinamium (multergan) V.C. 2980 ml, S.C.e. 670 ml, na oxyphenonium bromide (antrenyl) V.C. 2900 ml, S.C.e. 980 ml. Nadat de acute verschijnselen tot rust gekomen waren bleek bij uitvoeriger longmechanisch onderzoek alleen een gestoorde expiratoire seconde capaciteit (47% van de V.C. = 1810 ml), die dus wel duidelijk verbeterd was.

Vervolgens werd nagegaan of compressie van de grotere luchtwegen aangetoond kon worden. Hiertoe werden tijdens verschillende fasen van de ademhaling röntgenfoto's gemaakt van de trachea en de hoofdbronchi in twee richtingen, met gelijktijdige bepaling van de intrathoracale druk en de stroomsnelheid. Op de dwarse tracheafoto's bleek bij maximale expiratie enige vernauwing van de sagittale diameter t.o.v. die tijdens rustademhaling, vooral in het bovenste intrathoracale deel van de trachea, met een dubbel contour, mogelijk als gevolg van invaginatie van de achterwand. Tijdens de expiratoire fase van maximale hyperventilatie genomen foto's toonden deze vernauwing duidelijker. Kraakbeenringen waren nergens goed zichtbaar. De voorachterwaartse opnamen waren veel minder goed te beoordelen, door gering contrast, waarschijnlijk als gevolg van de nauwe sagittale diameter. De transversale doorsnede veranderde tijdens geforceerde uitademing weinig. Dit gold ook voor de redelijk goed afgebeelde linker hoofdbronchus. De stroomsnelheid bedroeg tijdens bovengenoemde fasen van de ademhaling 2 liter per seconde.

Uit dit onderzoek kon met enige reserve geconcludeerd worden, dat vernauwing van de trachea en hoofdbronchi tijdens expiratie voornamelijk veroorzaakt werd door invaginatie van de achterwand. En voorts dat de grote luchtwegen geen belangrijke beperkende factor voor de stroomsterkte vormden. De mate waarin compressie van kleinere kraakbeenhoudende bronchi bijdroeg aan een perifeer gelegen obstructie kon uiteraard niet worden nagegaan. Zeker moest ook een bronchospastische factor worden aangenomen, gezien het effect van medicamenten op de vitale en expiratoire seconde capaciteit.

*Verloop.* Patiënt was aanvankelijk uitsluitend behandeld met salicyl-boor compressen op de oorschelpen en adremycine oogdruppels. Wegens de hevige dyspnoe en de ernst van de algemene toestand werd nu begonnen met toediening van 40 mg prednisolon per dag, aanvankelijk gecombineerd met penicilline en streptomycine. Evacuatie van slijm uit de bronchi werd bevorderd met fysisch-therapeutische maatregelen. Hierop trad een geleidelijke verbetering in, de temperatuur werd subfebriel, de pulmonale verschijnselen namen af, evenals de ontsteking van de oorschelpen en de scleritis. De dosis prednisolon werd geleidelijk teruggebracht tot 25 mg. Er manifesteerde zich een matig ernstige diabetes mellitus.

Begin april werd een zwelling van het kraakbenig deel van het neusseptum gezien en zonder dat er duidelijke ontstekingsverschijnselen waren, zakte de neusrug geleidelijk in. Korte tijd later ging hij klagen over pijn in de metacarpo- en metatarsofalangeale gewrichten, vooral van de linkervoet. Deze waren drukpijnlijk, licht gezwollen en rood. Er ontstond een matige hydrops van beide kniegewrichten. X-foto's handen: lichte bandvormige atrofie en enkele kleine cysteuze ophelderingen. De gewrichtsvlakken zijn



*Fig. 5 en 6. Pat. W.P. na de eerste acute fase van zijn ziekte. De „druiloren” en de „zadelneus” veroorzaken een karakteristiek uiterlijk.*

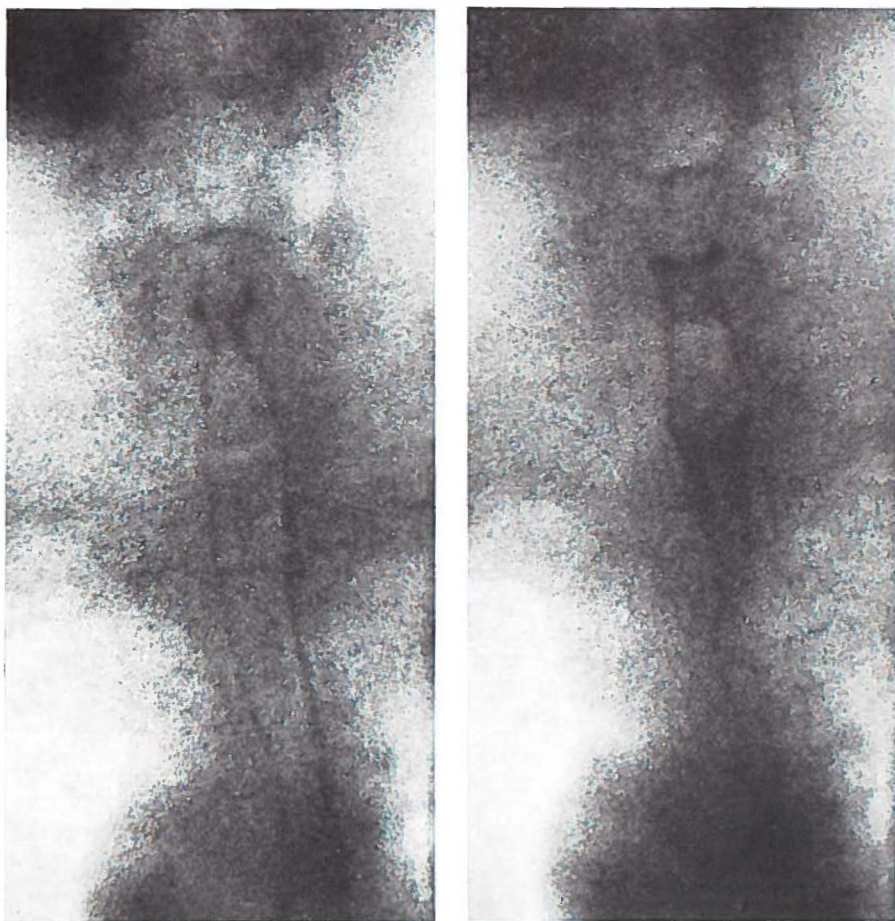


*Fig. 7 en 8. Rechter oorschelp van W.P. Het oor is een vlakke huidlap en hangt naar de stand van het hoofd.*



intact. X-foto's voeten: onregelmatig verdeelde kalkarmoede. Bot-erosies in de kopjes van 2e tot 5e metatarsale, links meer dan rechts, met onderbreking van de contour. Er zijn ook cysteuse ophelderingen. De gewrichtsspleten zijn overigens weinig versmald en de gewrichtsvlakken gaaf. X-foto's knieën: beiderzijds matige kalkarmoede maar overigens geen afwijkingen. De bezinking bleef sterk verhoogd, de anemie onveranderd. De leverfuncties vielen nu geheel normaal uit.

Pas nadat de dosering prednisolon in mei gedurende enkele weken verhoogd was tot 60 mg, kwamen alle verschijnselen geleidelijk tot rust. De dyspnoe verbeterde aanzienlijk, de temperatuur werd normaal. Er was een typische zadelneus ontstaan. De roodheid en zwelling van de oorschelpen verdwenen geheel, maar beide oren hadden het uiterlijk en de consistentie van een slappe huidlap, zonder enige stevigheid, waarbij de



*Fig. 9 en 10. Gefilmde opname van de trachea van pat. W.P. na inbrengen van een kleine hoeveelheid lipiodol. Links tijdens inspirium, rechts tijdens expirium. Het lumen is dan vrijwel verdwenen.*



*Fig. 11. Obductie W.P. (S20359) Rechter longhilus. De bronchus wanden zijn sterk verdikt, het lumen onregelmatig van vorm.*

normale contouren vooral in het gebied van helix en antihelix geheel ontbraken. De oren hingen al naar de stand van het hoofd en zoals fig. 5 t/m 8 laten zien was het uiterlijk zeer karakteristiek geworden.

Ook de gewrichtsklachten verbeterden. Er bleef een lichte hydrops van beide kniegewrichten bestaan, ook het linker enkelgewricht bleef nog wat gezwollen. Het gehoor veranderde weinig ondanks het gebruik van plastic pijpjes in de gehoorgangen, die sterk vernauwd gebleven waren. Bij audiografisch onderzoek bleek dan ook beiderzijds een gemengd gehoorverlies van 40 db met uitval in de discantzone, dus een perceptieve slechthorendheid (fig. 21 blz. 51).

De bezinking toonde nu een dalende tendens (tabel 2) hoewel de hoogte nogal wisselde. De anemie verbeterde spontaan. De hydroxyproline uitscheiding bleef te hoog en hierin kwam pas in de volgende maanden verandering.

Patiënt ging tenslotte in redelijke conditie naar huis. De medicatie bestond uit een

onderhoudsdosis van 25 mg prednisolon, promethazine (phernergan), thiazinamium (multergan), dat later door oxyphenonium bromide (antrenyl) vervangen werd. In de maanden hierna verdwenen geleidelijk de gewrichtsverschijnselen. Er bleef nog lange tijd tangentiële drukpijn op de metatarsofalangeale gewrichten bestaan, ook de hydrops van de beide kniegewrichten was nog lang aantoonbaar, evenals enige kapselverdikking. In de knieën hield hij ook het langst last van pijnlijke stijfheid, vooral 's ochtends. In de loop van het volgende jaar is ook dit zonder restverschijnselen verdwenen, arthritis symptomen heeft hij nooit meer gehad.

Röntgenopnamen van het skelet toonden na een jaar toename van de kalkarmoede met een wat onregelmatig, vlekkelig aspect.

Opmerkelijk was dat de botresorptie in de kopjes van de metatarsalia nu gedemarkeerd en scherp begrensd was. De metatarsofalangeale gewrichtsspleten waren versmald. Begin 1965 werd de dosering prednisolon in vrij korte tijd verlaagd van 20 tot 10 mg. Aanvankelijk gaf alleen de bezinkingssnelheid een tijdelijke stijging tot 50 mm in het eerste uur te zien en leek voor het overige deze daling goed verdragen te worden. De oren, neus en gewrichten toonden geen enkel teken van actieve ontsteking.

Bij indirect laryngoscopisch onderzoek werden een misvormde epiglottis, maar overigens geen afwijkingen gezien. Ook hoestte hij weinig en behoudens enige kortademigheid bij inspanning veroorzaakten de luchtwegen in deze tijd weinig klachten.

Toch bleek de dosis van 10 mg prednisolon te laag. In februari 1965 ontstond een heftig

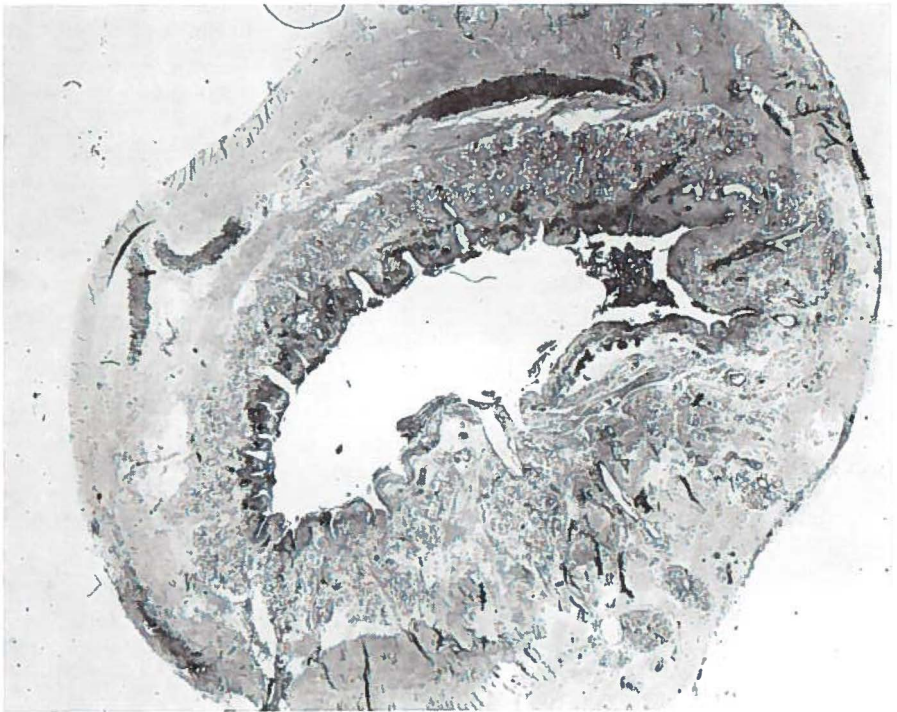


Fig. 12. Obductie W.P. (S 20359). H.P.S.  $6\frac{1}{2}\times$ . Trachea doorsnede ter hoogte van een der bovenste kraakbeen ringen. Fragmenten hiervan zijn nog zichtbaar. De wand is verdikt, het trachea lumen sterk vernauwd.





Fig. 13. *Obductie W.P. (S 20359). Verhoeff, 200×. Oorschelp. De oorspronkelijke elastische vezelstructuur is, hoewel gefragmenteerd, nog duidelijk herkenbaar.*

recidief van de scleritis, die pas neiging tot verbetering toonde nadat de hoeveelheid corticosteroiden weer was verhoogd (2 mg dexamethason =  $\pm$  15 mg prednisolon).

Hierna begon de visus te verminderen, wat toegeschreven moest worden aan een snel progressief cataract beiderzijds. Bovendien verergerden in 1965 de benauwdheidsklachten weer. Er kwamen enkele luchtweginfecties voor. In deze tijd traden voor het eerst kortdurende episoden op met plotseling verergering van de dyspnoe tot heftige benauwdheid, meestal in aansluiting aan inspanning of een hoestbui.

Begin 1966 moest hij weer worden opgenomen. De hevige benauwdheidsaanval die toen optrad bij een bronchus infectie, kon met een tijdelijke verhoging van de dosis corticosteroiden en antibiotica worden gekeerd.

Uit een gefilmde opname van de trachea (Prof. Dr. J. R. Blickman, Prof. Dr. P. Hoeksema) in voor-achterwaartse richting tijdens geforceerde expiratie bleek nu een vrijwel volledige collaps op te treden (fig. 9 en 10).

Toch trad weer gedurende geruime tijd een verbetering van de kortademigheidsklachten in. De oorschelpen leken intussen geleidelijk weer steviger van consistentie te worden, palpatie gaf de indruk dat dit vooral op toename van bindweefsel berustte. Op de X-foto's kon geen verkalking of botvorming worden aangetoond.

Een transurethrale blaashalsresectie wegens recidief van de prostaat hypertrofie (Dr. M. H. Karamat Ali) en lensextracties aan beide ogen (wijken Prof. Dr. H. M. Dekking en Dr. J. G. F. Worst) verliepen zonder complicaties.

In het verdere verloop werd de dosis corticosteroiden gehandhaafd op 15 mg prednisolon of een equivalente hoeveelheid van een ander preparaat. De diabetes mellitus toonde geen neiging tot verergering en was goed geregeld met dieet en tolbutamide.

De bloeddruk bedroeg maximaal 170/110, doorgaans echter ongeveer 140/90 mm Hg. Andere bijwerkingen van de therapie bestonden uit een moeilijk te corrigeren adipositas, die zeker ook de kortademigheid ongunstig beïnvloedde en voorts röntgenologische tekenen van een ernstige ontkalking van het skelet. Klachten over een niet uitstralende pijn laag onder in de rug moesten mogelijk ook hieraan worden toegeschreven. Overigens werden bij röntgenologisch onderzoek van wervelkolom, bekken en sacroiliacale gewrichten geen afwijkingen waargenomen. Het aspect van de overige gewrichten bleef röntgenologisch onveranderd.

De pulmonale klachten kwamen nu steeds meer centraal te staan. Hij had toenemend moeite met ophoesten van het zeer taaie sputum, waarbij hevige benauwdheid kon optreden. Er bestond een expiratoire stridor. Een bronchusinfectie kon niet worden aangetoond. De expiratiestoornis nam duidelijk toe (jan. '67: V.C. 3100 ml, na thiazinamium 3600 ml, normaal 3660 ml. S.C.e. 980 ml = 32% van de V.C., na thiazinamium 1200 ml = 33%, normaal 62%. Aug. '67: V.C. 3000 ml, S.C.e. 820 ml = 27%). In januari 1968 trad op een ochtend plotseling hevige benauwdheid op. Patiënt had een gevoel „of tijdens het uitademen een klep dichtgaat”. Nadat met zeer veel moeite een hoeveelheid taai sputum werd opgehoest, verbeterde dit enigszins, maar de benauwdheid bleef bestaan. Hij werd behandeld met hydrocortison en aminophyline per infusie, antibiotica en fysisch-therapeutische maatregelen ter evacuatie van het sputum. Wegens toenemende dyspnoe moest na twee dagen toch worden overgegaan tot intubatie en mechanische beademing. Het bleek zeer moeilijk de bronchiaalboom te reinigen. Korte tijd later trad een hartstilstand op en is patiënt overleden.

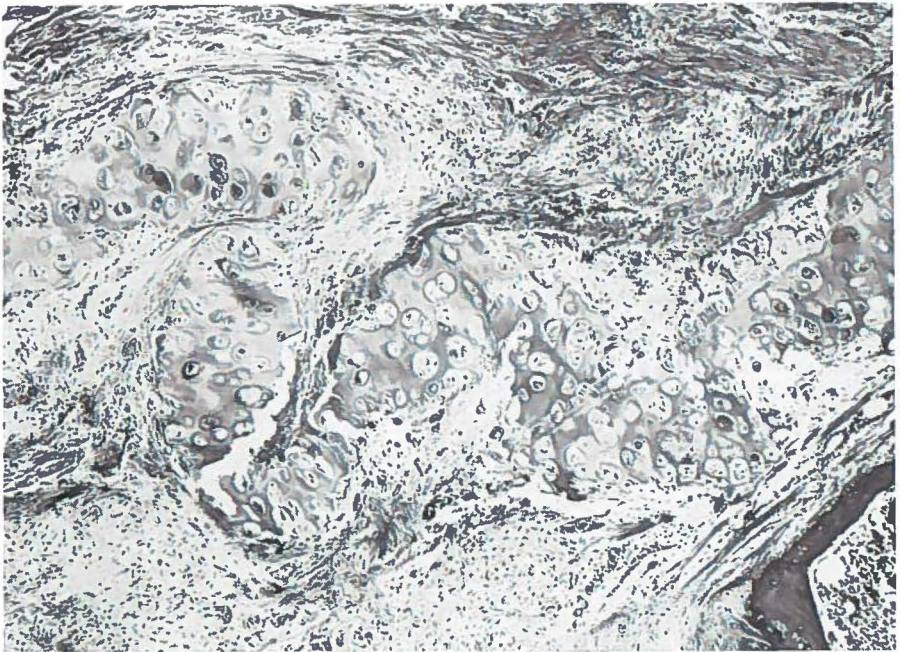


Fig. 14. *Obductie W.P. S 20359. H.P.S. 80x. Sterk geplooid en onregelmatig begrensd restant van een trachea-ring, met op sommige plaatsen nog kleine infiltraatjes met mononucleairen.*



*Fig. 15. Obductie W.P. (S 20359). Alcian blue, 80 $\times$ . Rest van een trachea ring. Kleuring op glycosaminoglycanen is nog positief in de chondrocyten, direct perilacunair en, minder sterk, in het omgevende bindweefsel.*

#### *Obductie (S 20359).*

De belangrijkste afwijkingen bij obductie werden gevonden in het kraakbeen. Naast de slappe structuurloze oorschelpen en de zadelneus, was vooral opvallend het kraakbeenskelet van de luchtwegen, waaraan iedere stevigheid ontbrak.

De gehele luchtweg, vanaf de epiglottis tot de perifere bronchusvertakkingen, was aangedaan. Het lumen van trachea en grote bronchi was vernauwd door collaps van kraakbeenringen, maar ook door verdikking van de wand en zwelling van het slijmvlies (fig. 11 en 12). In de luchtwegen bevond zich veel taai slijm en ook pus.

Bij microscopisch onderzoek hadden de afwijkingen nergens een acuut ontstekingskarakter, zoals in de oorschelp biopsieën uit 1964. In de oorschelpen en epiglottis werd de plaats van de kraakbeenplaat voor een groot deel ingenomen door bindweefsel. Op sommige plaatsen waren gedegenererde kraakbeenresten vaag te herkennen. Hier en daar konden in de kleuring met alcian blue nog glycosaminoglycanen worden aangetoond. De oorspronkelijke elastische vezelstructuur was, hoewel sterk gefragmenteerd, toch duidelijk herkenbaar (fig. 13).

Het ontstekingsproces in oorschelpen en epiglottis was uitgeblust en infiltraten werden nergens meer gezien.

Ook in de larynx, waarvan het skelet nog niet geheel verbeend was, in de trachea en in de wand van de bronchi was het kraakbeen op vele plaatsen verdwenen, of nog slechts als onregelmatig begrensde fragmenten aanwezig (fig. 14). In deze restanten was het aantal chondrocyten afgenomen. De overgebleven cellen waren ongelijk van grootte en soms sterk gezwollen.



De matrix had veelal haar normale basofiele kleurbaarheid verloren. Glycosaminoglycanen waren op de meeste plaatsen in de chondrocyten en perilacunair nog duidelijk aanwezig (alcian blue). Ook konden zij in het omgevende bindweefsel worden aangetoond (fig. 15).

In de omgeving van het kraakbeen in de luchtwegen, tot in de kleinste bronchi, werd metaplastische botvorming aangetroffen, met haematopoiëtisch en vetmerg. In de wand van trachea en bronchi bestond een sterke toename van submucose klieren. Op een chronische bronchitis wees ook de verdikte basaalmembraan en het chronische ontstekingsinfiltraat in het slijmvlies.

Van het ribkraakbeen, dat werd onderzocht, toonden enkele gedeelten een onregelmatige, geërodeerde begrenzing, waar het kraakbeen was vervangen door bindweefsel. Er was vrijwel geen ontstekingsreactie in de omgeving. Deze afwijkingen waren zonder twijfel oud.

Een aantal andere specimina van ribkraakbeen waren microscopisch normaal, hetzelfde gold voor de patellae en het kraakbeen van een tweetal wervels.

Aan de overige organen vond men geen afwijkingen, die direct met de polychondritis in verband te brengen waren. Het hart was gehypertrofieerd en gedilateerd. Microscopisch waren er enkele fibrotische hardjes. Er bestond een vrij aanzienlijke arterio- en arteriolo-sclerose.

De longen toonden enig centrilobulair emfyseem, de kleinere bronchustakjes waren duidelijk te wijd.

Aan de ogen werden opmerkelijk weinig afwijkingen gezien, met name waren geen resten van ontsteking aantoonbaar.

#### EPICRISE

Een 61-jarige chronisch hoester ondervond een plotselinge verergering van zijn chronische astmatische bronchitis met recidiverende luchtweginfecties. Na ongeveer driekwart jaar ontstonden acute ontstekingsverschijnselen aan het kraakbeen van de oorschelpen, gevolgd door scleritis van beide ogen en later arthritis. Patiënt werd slechthorend. Er ontwikkelde zich een zadelneus. Bij laboratoriumonderzoek waren de belangrijkste bevindingen, een onverklaarde matige anemie, een zeer hoge bezinkingssnelheid, sterke verhoging van de immuunglobulinen A en G, de aanwezigheid in het serum van antistoffen gericht tegen kernsubstanties en de verhoogde hydroxyproline uitscheiding in de urine. Eenmaal werd een Bence Jones proteïnurie gevonden. Onder therapie met corticosteroiden verbeterden de acute symptomen, maar de oorschelpen waren volledig verslapt en patiënt hield recidiverende luchtweginfecties en toenemende dyspnoe klachten. Röntgenologisch kon collaps van de grote luchtwegen worden aangetoond. Hij overleed tenslotte na 4 jaar tengevolge van een respiratoire insufficiëntie.

Bij obductie werden de resten gevonden van een uitgebreide destructie van het kraakbeen in oorschelpen, larynx, lagere luchtwegen en enkele ribben.

A.B. geboren 1911

*Voorgeschiedenis.* Deze 54-jarige man zou tot 1965 altijd gezond geweest zijn, behoudens in 1949 een episode met icterus, waarschijnlijk hepatitis infectiosa en een maagresectie vlg. Billroth II wegens een ulcus ventriculi in 1958. Een gewrichts- of oogaandoening heeft hij nooit gehad.

Familie: De moeder had een hyperthyreoïdie, een zuster onderging thyreoïdectomie.



*Fig. 16. Rechter oorschelp van pat. A.B. tijdens acute ontsteking. De meatus acusticus externus is door de zwelling afgesloten. De lobulus is niet aangedaan.*

De vader had een gewrichtslijden, waarvan de aard onbekend is, een zuster van de vader leed aan een ernstigereumatoïde arthritis.

*Voorafgaande symptomen.* Patiënt voelde zich al geruime tijd moe en „niet in orde”, zonder dat hij dit nader kon omschrijven. Van infecties was niets bekend.

*Ziektebegin.* In juni 1965 ontstonden plotseling, zonder duidelijke aanleiding, verschijnselen van een scleritis van het linkeroog. De oogarts (Dr. J. K. Pameyer, Deventer) behandelde dit met dexamethason oogdruppels, waarop verbetering intrad. Een week later ontstonden dezelfde verschijnselen rechts, nu in combinatie met een exophthalmus (bij Hertel meting een verschil van 5 mm met het linkeroog). Ter verklaring hiervan werd verband gezocht met inmiddels geconstateerde gebitsafwijkingen in de vorm van periapicale granulomen en een paradontosis inflammata. Kort tevoren had hij gedu-

rende enige dagen een flinke zwelling van de neusrug, die ook rood en pijnlijk was, hetgeen na enkele dagen spontaan en restloos was verdwenen.

Hij werd opgenomen in het St. Geertruiden Gasthuis te Deventer (Dr. J. K. Pameyer oogarts en J. B. Scholten internist).

*Onderzoek.* Hierbij werden, naast de oogafwijkingen en koorts tot 38,3 °C, een even palpabele lever en beiderzijds aan de enkels symmetrische rode, lichtverheven, gulden-grote, geïndureerde en enigszins pijnlijke nodi gevonden, waarvan de aard niet duidelijk was en die spontaan weer verdwenen. De neus, de oren, het ribskelet en de gewrichten toonden geen bijzonderheden. Er bestond geen oogspierparese. De schildklier was niet palpabel en patiënt was klinisch euthyreoid.

*Laboratoriumgegevens.* Enkele van de belangrijkste worden vermeld in tabel 3. Differentiatie van het witte bloedbeeld: eos 1, staafk. 1, segmentk. 62, lymf. 32, mo. 4. Urine: geen proteinurie, reductie neg., sediment geen cellen. Serum: creatinine 0,86 mg%, alk. fosf. 16,9-27,4 E K.A., SGOT 13 E, SGPT 24 E, broomsulftaleïne retentie na 45 min. (na belasting met 5 mg per kg) 9,5%. Bloedstolling normaal. Lues serologie neg., AST 125 E per ml. Sternumpunctaat: lichte toename van normale, rijpe plasmacellen, ijzerkleuring pos.

Röntgenologisch onderzoek: thorax, kalk in de rechter hilus; maag en galblaas normaal. ECG: normaal. Hepar biopsie: geen afwijkingen.

*Verloop.* Het gebit werd nu gesaneerd onder bescherming met penicilline en streptomycine. De temperatuur, die aanvankelijk subfebriel was geworden, steeg hierop tot 38,8 °C. Bloed culturen bleven negatief. Na staken van deze antibiotica daalde de temperatuur weer. De oogafwijkingen, ook de exophthalmus, gingen spoedig geheel terug. Kort na ontslag werd opnieuw de neusrug gedurende enkele dagen dik en pijnlijk, recidiveerde de scleritis en had hij onverklaarde koortsperiodes tot 40 °C. In deze tijd klaagde hij ook over wisselende pijn in de rug en in de schouders. Objectief werd alleen in het linker schoudergewricht enige bewegingsbeperking vastgesteld.

Gedurende ongeveer vijf maanden, waren er nu weinig klachten. De bezinkingssnelheid bleef wel verhoogd, de hypergammaglobulinemie veranderde weinig en ook de lichte anemie bleef bestaan. Deze fase werd abrupt doorkruist door een schijnbaar zonder aanleiding optredende pijnlijke rode zwelling van de rechter oorschelp, die nog verdergerde onder locale behandeling met vochtig verband en toediening van tetracycline (april 1966). De scherpe grens die bestond tussen de verkleurde en gezwollen oorschelp en de lobulus die er normaal uitzag en ook volledig onpijnlijk bleef, was zeer opvallend (fig. 16). Andere verschijnselen waren er op dat moment niet. Het gehoor bleef goed. Hij werd behandeld met 30 mg prednisolon per dag, waarop het oor in één week sterk verbeterde. De prednisolon werd gecontinueerd in een geleidelijk dalende dosering, die tenslotte 10 mg bedroeg.

Twee maanden later werden gedurende korte tijd aan de benen dezelfde noduli waargenomen als tijdens de eerste opname. Nu recidiveerde ook de scleritis na een „neusverkoudheid”. Dit herhaalde zich in september. Verhoging van de dosering prednisolon deed beide malen de verschijnselen snel weer verdwijnen. Toen hij echter op eigen initiatief de dosis verminderde tot 5 mg daags, ontstonden na enkele dagen weer ontstekingsverschijnselen ditmaal van de linker oorschelp, met dezelfde karakteristieken als in april 1966. Ook dit reageerde prompt op verhoging van de prednisolon dosis. Hierna zijn nog enkele recidieven opgetreden, waarna de oorschelpen steeds hun vorm en consistentie herkregen. Tijdens een verblijf in het buitenland maakte hij een „pneumonie” door van onbekende genese. Hij had in deze tijd ook arthralgieën.

Een uitvoerig onderzoek in februari 1967 bracht toch geen nieuwe feiten aan het licht. Met name kon geen argument gevonden worden voor aandoening van het kraakbeen in de luchtwegen. De lever was nog steeds onveranderd palpabel. Soms werd de milt even gevoeld. Aan de medicatie werd nu isoniazidium toegevoegd.

In de loop van 1967 werd de dosis prednisolon zonder onaangename gevolgen verlaagd

TABEL 3. Enkele gegevens betreffende het laboratoriumonderzoek van patiënt A.B.

	mei '65	april '66	mrt. '67	febr. '68	jan./febr. '69	april '69
BSE, mm 1e uur	120	55	38	118	121	
Hb, gr%	15	12,2	13,0	13,5	9,3	
leuc./mm <sup>3</sup>	3700	2900	5100		7000	
eos. leuc./mm <sup>3</sup> of %	1%	3%				
Tot. serum Eiwit, gr%	8,1	7,68		8,01	7,54	
albumine, gr% = %v.T.E.	2,76 = 34,1	4,99 = 65		2,47 = 30,8	2,77 = 36,7	
alfa-1 glob.	0,29 = 3,6	0,17 = 2,2		0,62 = 7,8	0,44 = 5,8	
alfa-2 glob.	0,95 = 11,7	0,43 = 5,6		1,19 = 14,8	0,89 = 11,8	
bèta glob.	0,60 = 7,4	0,52 = 6,8		1,50 = 18,7	1,05 = 14,0	
gamma glob.	3,50 = 43,2	1,57 = 20,4		2,23 = 27,9	2,39 = 31,7	
immuunglob. G, mg/ml	verhoogd*)	23,7	28,4	34,8	29,2	
A	verhoogd*)	2,4	3,9	7,8	7,2	
M	normaal*)	1,2	1,2	1,8	0,7	
anti-kern a.l. (fluor.)	neg.	neg.			neg.	
perinucl. fluor.		neg.			neg.	
ACT met kernen		neg.			dubieus pos.	
leuc.					neg.	
thromb.					neg.	
PHR met thyreoïd extr.		neg.			neg.	
schildklier colloïd a.st.		pos.			pos.	
schildklier cytoplasma a.st.		neg.			neg.	
skeletspier a.st.		neg.			neg.	
anti-parietaalcel a.st.		neg.			neg.	
serol. reuma reacties	Rose neg. Latex pos.				neg.	
hydroxyprolinurie, mg/24 u.			26,5		26,1	26,9
glycosaminogl. urie mg/24 u. (mg/gr creat)			3,0 (3,8)		11,7 (10,8)	8,6 (7,4)

\*) Immunoelectroforese.

tot 10 mg. In het najaar traden echter opnieuw episoden met ontstekingsverschijnselen op, nu eens aan de neusrug, dan weer aan een oorschelp of een oog (scleritis). Dit ging steeds gepaard met enige temperatuurverhoging. Een aanleiding voor het ontstaan van dergelijke recidieven was niet duidelijk. Met name waren er geen (luchtweg-)infecties, ofschoon patiënt nu wel regelmatig hoestte. Aanvallen van dyspnoe kwamen niet voor. Het onderzoek leerde dat de symptomen nog steeds hetzelfde waren als in 1966. De in die tijd aangedane rechter oorschelp was gezwollen, vooral de helix en de antihelix, paars-rood van kleur met een wat schillerend aspect van de huid. Het oor was droog, de gehoorgang normaal. Nergens bestond een huiddefect. Het oorlelletje zag er volstrekt normaal uit. Bij palpatie was het oor matig pijnlijk. De huid voelde wat warm en oedemateus aan. Elastisch kraakbeen leek echter wel aanwezig. Andere afwijkingen werden bij algemeen lichamelijk onderzoek niet vastgesteld. Tijdelijke verhoging van de prednisolon dosering bracht de verschijnselen steeds tot verdwijnen.

In maart 1968, terwijl er weer een ontsteking van de rechter oorschelp bestond, had hij plotseling een heftige aanval van draaiduizeligheid, met misselijkheid en braken. Dit duurde enkele uren, waarna het gehoor in het rechter oor duidelijk verminderd bleek. Patiënt werd tijdens of vlak na deze aanval niet onderzocht. Oorheelkundig en audiologisch onderzoek (M. Bierens de Haan, K.N.O. arts te Zutphen) toonde een perceptieve slechthorendheid rechts. Links was het gehoor normaal (zie fig. 22, blz. 51).

Omdat de langdurige prednisolon therapie, mede gezien de voorgeschiedenis en de oude specifieke afwijkingen op de thoraxfoto toch bezwaren had, werd nu opnieuw getracht deze geleidelijk te staken. Ofschoon nog enkele weinig ernstige recidieven aan oorschelpen en neusrug optraden, werd deze daling in de tweede helft van 1968 zonder veel bezwaar doorgezet. Tenslotte ontstonden wel vage algemene klachten van moeheid en malaise, maar geen objectieve verschijnselen. De bezinking bleef intussen hoog. Lever- en nierfuncties waren steeds normaal. Begin januari 1969 werd de corticosteroïd toediening tenslotte gestopt. Patiënt kreeg enkele ACTH injecties.

Medio januari kreeg hij koorts tot 39 °C, zonder duidelijke verklaring. Er waren geen tekenen van bijnierinsufficiëntie. Twee weken later ontstonden gewrichtsklachten. Enkele dagen tevoren was een verhoogde glycosaminoglycanurie gevonden (tabel 3). Er was een arthritis van het 1e metatarsofalangeale gewricht rechts, in mindere mate ook links. Ook de rechter enkel was gezwollen en pijnlijk. Het kraakbenig gedeelte van de rechter oorschelp toonde ook weer de van oudsher bekende verschijnselen. Een en ander ging gepaard met koorts. Het verdere onderzoek leverde niets nieuws op. De anemie was toegenomen. Het urinezuurgehalte van het serum was normaal 4,4 mg%. Een röntgenfoto van de aangedane gewrichten toonde, behalve osteoporose, geen evidente afwijkingen en zeker geen versmalling van de gewrichtsspleten of periarticulaire botafwijkingen.

Deze symptomen werden geïnterpreteerd als een recidief van de polychondritis. De toediening van corticosteroïden werd hervat (dexamethason 3 × 0,5 mg per dag), met onmiddellijk effect op de ontsteking van gewrichten en oorschelp. De temperatuur werd normaal, de bezinking daalde. Ook nu waren er geen verschijnselen van de kant van de luchtwegen opgetreden.

De slechthorendheid nam subjectief niet toe. Aanvullend audiologisch en vestibulair onderzoek toonde een lichte toename van het perceptie verlies en geen evenwichtstoornissen. Er waren argumenten voor een retrocochleair gelegen oorzaak van de slechthorendheid (zie blz. 52).

## EPICRISE

Een tot op dat moment gezonde man van 54 jaar kreeg in 1965 een scleritis van beide ogen, met unilaterale exophthalmus, een ontsteking van de neusrug en koorts. Er was een zeer hoge bezinking, een lichte anemie en een hyper-



gammaglobulinemie. De verschijnselen recidiveerden. Later waren de serumspiegels van de immuunglobulinen A en G verhoogd. Eenmaal werd een abnormale glycosaminoglycanurie gevonden.

Toen ook de oorschelpen ontstekingsverschijnselen gingen tonen, werd begonnen met toediening van prednisolon. Dit had onmiddellijk effect op de polychondritis, maar in een dosering van ongeveer 10 mg per dag verhinderde de prednisolon niet het optreden van recidieven in bovengenoemde localisaties. Opvallend was dat oren en neus niet misvormden. Er was geen enkele aanwijzing dat ook het kraakbeen van de luchtwegen in het proces betrokken raakte. In 1968 ontstond acuut een ernstig gehoorverlies rechts, in aansluiting aan een heftige duizeligheidsaanval met braken. Later werd een poging gedaan de corticosteroiden geheel te staken, maar binnen drie weken noodzaakten acute arthritis verschijnselen en een recidief van de oorschelpontsteking de therapie voort te zetten.

E.B.-K. geboren 1918

*Voorgeschiedenis.* Deze 48-jarige vrouw van Indonesische afkomst had, behalve herhaaldelijke sinusitis en angina tonsillaris in vroeger jaren, nooit klachten gehad. Ook in haar familie kwamen geen bijzondere ziekten voor, met name geen gewrichtslijden.

*Ziektebegin.* In januari 1966 ontstonden afwijkingen aan het linkeroor. Tevoren was zij niet ziek geweest of moe. Er was ook geen oorzaak aanwijsbaar voor de symptomen, die bestonden uit een pijnlijke zwelling van de linker oorschelp. Hierbij zouden ook enkele, helder vocht bevattende blaasjes op de huid van de oorschelp zijn gezien. De acute verschijnselen verbeterden spontaan, maar de zwelling bleef bestaan. Vier maanden later kreeg zij pijnklachten in het rechter polsgewricht en in de rechterduim. *Onderzoek* (J. H. Pannekoek, internist, Deventer). Hierbij werd een flink verdikte linker oorschelp gevonden, waarvan de huid rood verkleurd was. Het oor was drukpijnlijk. De consistentie van het kraakbeen leek nagenoeg normaal. De gehoorgang was open, er bestonden geen aanwijzingen voor een bacteriële ontsteking. Het oorleltje was niet verdikt en niet gevoelig. Het rechter polsgewricht was gezwollen, warm en pijnlijk bij druk en beweging. Ook het metacarpofalangeale gewricht van de rechterduim toonde ontstekingsverschijnselen. Overigens werden bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen gevonden.

*Laboratoriumonderzoek.* Hiervan vermeldt tabel 4 enkele gegevens. Verdeling van de witte bloedcellen: eos 1, segm. 62, lymf. 31, monoc. 6. Urine: geen proteïnurie, geen reducerende stoffen, normaal sediment. Lever en nierfunctie waren ongestoord. AST 80 E per ml. Urinezuur 4,4 mg%. Luesreacties negatief. LE cellen negatief. Röntgenologisch onderzoek van de thorax toonde geen bijzonderheden. Ook het handskelet was op de foto normaal.

Merkwaardigerwijze werd op het elektrocardiogram een gestoorde repolarisatie gezien met vlakke T-toppen in vrijwel alle afleidingen. Voor deze bevinding bestond geen verklaring.

*Verloop.* Twee weken later waren ontstekingsverschijnselen aan het linkeroor weer tegenomen met meer zwelling en pijn. Ook van de rechterpols had patiënte weer last met vooral toename van de bewegingsbeperking. Een proefexcisie uit de linker oorschelp moest worden herhaald omdat hierin geen kraakbeen aanwezig was (T 3495/66). De tweede biopsie bestond uit drie kleine weefselfragmentjes waarvan er twee huid en subcutis bevatten, de ander een minimaal stukje kraakbeen (T 3820/66). Microscopisch onderzoek toonde een dicht ontstekingsinfiltraat in huid en subcutis voornamelijk bestaande uit lymfocyten en plasmacellen. De vaatjes zijn normaal. Het kraakbeen frag-

mentje had geen verbinding met perichondrium. Het had een normaal aspect, maar de relatie tot het omgevende weefsel was niet na te gaan.

Patiënte werd nu behandeld met 15 mg prednisolon per dag. Hierop trad een verbetering op. De zwelling en de pijn van de linker oorschelp waren na een week duidelijk verminderd. De gewrichtsverschijnselen namen aanvankelijk nog toe en met name de interfalangeale gewrichten van de rechter wijsvinger werden pijnlijk en gezwollen. Na een verhoging van de dosis prednisolon tot 20 mg verdwenen ook deze geleidelijk.

Ongeveer een maand later was patiënte klachtenvrij. De oorschelp was nu weer normaal van afmeting, alleen de helix was ten opzichte van rechts dunner en ook wat slap bij palpatie. Het ECG was spontaan normaal geworden.

De klachtenvrije periode duurde tot mei 1968. Toen ontstonden, weer zonder enige uitwendige oorzaak, dezelfde verschijnselen aan de linker oorschelp. Van temperatuurverhoging was niets bekend.

Bij onderzoek (Dr. K. te Velde, internist) werd opnieuw een gezwollen, enigszins warm aanvoelende en drukpijnlijke linker oorschelp gevonden. Overigens waren er, met name aan de gewrichten, geen afwijkingen.

Bij het laboratoriumonderzoek werd nu het volgende witte bloedbeeld gevonden: basof. 1, eosinof. 4, segmentk. 56, lymfoc. 39%. De leverfunctie was normaal.

TABEL 4. *Enkele gegevens betreffende het laboratoriumonderzoek van patiënte E.B.-K.*

	mei '66	juli '66	juni '67	juni '68	aug. '68
BSE, mm 1 e uur	70	7		21	
Hb, gr%	14			13,6	
leuc./mm <sup>3</sup>	6100			7800	
eos. leuc. mm <sup>3</sup> of %	1%			4%	
Tot. serum Eiwit, gr%	7,4		8,65		
albumine, gr% = % v. T.E.	2,72 = 36,8		5,47 = 63,2		
alfa-1 glob.	0,38 = 5,1		0,51 = 5,9		
alfa-2 glob.	1,12 = 15,1		0,64 = 7,4		
bèta glob.	1,10 = 14,9		0,93 = 10,7		
gamma glob.	2,08 = 28,1		1,10 = 12,8		
immuunglob. G, mg/ml		20,3	19,1	20,2	14,8
immuunglob. A, mg/ml		6,0	4,2	3,7	3,7
immuunglob. M, mg/ml		0,8	0,4	0,4	0,5
anti-kern a.st. (fluor.)		neg.	neg.	neg.	
perinucl. fluor.		neg.	neg.	neg.	
ACT met kernen		zwak pos.	neg.	dubieus pos.	
ACT met leuc.		neg.			
ACT met thromb.		neg.			
schildklier a.st.		neg.	neg.		
anti-parietaalcel a.st.		neg.			
skeletspier a.st.		neg.			
serol. reuma reacties				neg.	
hydroxyprolinurie, mg/24 u.			36,9	26,4	
glycosaminogl. urie (mg/gr creat)			5,4 (4,3)	4,5 (4,1)	

LE cellen negatief. Tuberculine reacties negatief. Het elektrocardiogram toonde nu geen afwijkingen, evenals de thoraxfoto. Zij werd opnieuw behandeld met corticosteroïden, in de vorm van 15 mg prednisolon per dag. Ook ditmaal werd een spoedige verbetering van de symptomen gezien. Ook nu behield de oorschelp als geheel zijn

normale consistentie. De prednisolon werd in het verloop van enkele maanden gestaakt. Nieuwe verschijnselen hebben zich sindsdien nog niet voorgedaan.

#### EPICRISE

Een 48-jarige vrouw maakte in het verloop van drie jaren twee episoden door met ontstekingsverschijnselen aan de linker oorschelp.

De eerste maal duurde dit zonder therapie enkele maanden en ging gepaard met arthritis symptomen. Een proefexcisie uit de oorschelp toonde een uitgebreide perichondritis, maar het (zeer kleine fragmentje) kraakbeen leek normaal te zijn. Het elektrocardiogram toonde diffuse repolarisatie stoornissen, waarvoor geen verklaring bestond. De bezinkingssnelheid was sterk verhoogd. Er bestond een duidelijke toename van IgA, in mindere mate ook van IgG. De verschijnselen verdwenen spoedig zonder resten na toediening van prednisolon in een onderhoudsdosering van 15 mg per dag.

Twee jaar later ontstond zonder duidelijke aanleiding een recidief, opnieuw in de linker oorschelp. Ook ditmaal was er een goede reactie op corticosteroïden. Het oor is niet gedeformeerd. Het ECG was nu normaal.

H.S. geboren 1906

*Voorgeschiedenis.* Deze man kreeg in 1950 klachten over pijn onder in de rug, die werden toegeschreven aan een val. Deze bleven sindsdien in wisselende mate bestaan. In 1963 werd een operatie verricht wegens een hernia nucleï pulposi. De pijnklachten verdwenen echter niet.

Sinds vele jaren bestond een chronische niet-productieve hoest en waren er wel eens episoden met piepende benauwdheid, echter nooit van ernstige aard. In de familie komt reumatoïde arthritis (vader) en chronische astmatische bronchitis (broer) voor.

*Voorafgaande verschijnselen en ziektebegin.* In april 1966 kreeg patiënt klachten over pijn in beide schouders. Er waren geen gewrichtszwelling of andere objectieve verschijnselen. Later trad ook pijn op in de linker enkel, beide voorvoeten en in de vingergewrichten. Patiënt voelde zich toenemend moe en lusteloos. In de tweede helft van 1966 verergerden de benauwdheidsklachten en nam het hoesten toe. Hij klaagde nu ook veel over pijnlijke stijfheid van de rug. Er volgde een klinische observatie (Gasthuis Middelburg, Dr. B. J. ter Bals, reumatoloog).

*Onderzoek.* Hierbij werden verschijnselen gevonden van een luchtweginfectie, hoewel uit het sputum later geen bacteriën werden gekweekt. De beweeglijkheid van de cervicale en lumbale wervelkolom was beperkt, er was klopp- en bewegingspijn. De sacro-iliacale gewrichten waren pijnlijk bij druk en torsie. Er was enige bewegingsbeperking van schouder- en ellebooggewrichten en van beide knieën. Enkele metatarsofalangeale gewrichten waren licht verdikt en drukpijnlijk. Nergens bestonden echter acute arthritis verschijnselen. Het overige lichamelijk onderzoek bracht geen bijzonderheden aan het licht. De temperatuur was subfebriel. Hoewel de bevindingen, ook röntgenologisch, niet diagnostisch waren, werd patiënt nu behandeld met fenylbutazon wegens vermoeden op een morbus Bechterew.

*Laboratoriumgegevens.* Deze zijn ten dele vermeld in tabel 5. De differentiatie van het witte bloedbeeld was als volgt: eosinof. 4%, segmentk. 54%, lymfoc. 42%. Het onderzoek van de urine was normaal.

Lever en nierfunctie toonden geen afwijkingen. Het urinezuurgehalte van het serum was eenmaal 7 mg%, maar later steeds lager dan 4 mg%. De luesserologie was negatief. Tuberculine reacties eveneens negatief. Een glucose belastingscurve viel normaal uit.

TABEL 5. *Enkele laboratoriumgegevens van patiënt H.S.*

	okt. '66	april '68	jan. '69
BSE, mm 1e uur	35	10	
Hb, gr <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	14.5	13.5	
leuc./mm <sup>3</sup>	4000	9400	
eos. leuc./mm <sup>3</sup> of %	4 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	1 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	
Tot. serum Eiwit, gr <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	6.1	7.3	7.7
albumine, gr <sup>o</sup> / <sub>o</sub> = % v. T.E.	3.11 = 51	4.18 = 57.2	3.83 = 49.7
Alfa-1 glob.	0.49 = 8	0.15 = 2.1	0.52 = 6.7
Alfa-2 glob.	0.61 = 10	1.17 = 16	0.85 = 11.0
Bèta glob.	0.71 = 13	0.82 = 11.3	1.32 = 17.1
Gamma glob.	1.10 = 18	0.98 = 13.4	1.18 = 15.3
immuunglob. G, mg/ml		10.8	11.8
immuunglob. A, mg/ml		2.6	2.5
immuunglob. M, mg/ml		1.0	0.4
anti-kern a.st. (fluor.)	neg.	neg.	neg.
perinucl. fluor.		neg.	neg.
ACT met kernen		neg.	neg.
ACT met leuc.		neg.	
ACT met thromb.		neg.	
schildklier a.st.		neg.	neg.
anti-parietaalcel a.st.		neg.	
serol. reuma reacties	neg.	neg.	
hydroxyprolinurie, mg/24 u.			
glycosaminogl. urie mg/24 u (mg/gr creat.)		4.8 (4.0)	3.5 (2.8)

Op de thoraxfoto in het gebied van de rechter midden- en onderkwab toename van streperige tekening met hier en daar ook kleinvlekkige beschaduwing, die later echter verdwenen was.

Röntgenfoto's van de wervelkolom toonden een versmalling tussen L<sub>4</sub> en L<sub>5</sub>, met bovendien enige verplaatsing naar achteren van L<sub>4</sub>, t.o.v. L<sub>5</sub>. Er bestond duidelijk osteoporose en spondylarthrose. Versmalling van meerdere tussenwervelruimten werd gezien aan de cervicale wervels. Opnamen van de heup- en sacro-iliacale gewrichten en van de hand en voetskelet toonden in dit stadium geen afwijkingen.

*Verloop.* Korte tijd later ging hij klagen over pijn in de omgeving van de rechter gehoor-gang. Er waren geen objectieve afwijkingen zichtbaar, behalve een geringe afscheiding van helder vocht. Gedacht werd aan een beginnende otitis externa. Ook overwoog men de mogelijkheid van een arthritis van het rechter temporo-mandibulaire gewricht. De-zelfde pijnklachten ontstonden nu ook in de omgeving van het linker oor.

Inmiddels verergerden de benauwdheidsklachten, die culmineerden in een aanval van expiratoire dyspnoe. Het sputum was niet purulent en bevatte geen bacteriën. Hij werd korte tijd behandeld met ephedrine en joodkali. Hierop steeg de temperatuur en ont-stonden verschijnselen van rhinitis en conjunctivitis, hetgeen aan jodium overgevoelig-heid werd toegeschreven. Alle therapie werd nu gestaakt. Patiënt hield pijnklachten in de gewrichten van kaken, vingers en tenen.

Enkele weken later ontstond zonder duidelijke aanleiding een pijnlijke zwelling van beide oorschelpen. Ook de neuspunt werd dik, rood en gevoelig. Er was drukpijn op het larynxskelet en de bovenste trachea-ringen. Het kraakbeen van meerdere ribben was gevoelig, spontaan en bij palpatie, maar zonder veel zwelling. De gewrichtsstatus ver-anderde niet.

De bezinkingssnelheid bleef in deze periode in hetzelfde niveau, de temperatuur was niet boven 38°C verhoogd. Op vermoeden van een polychondritis recidivans werd patiënt nu behandeld met prednisolon, in een onderhoudsdosis van 15 mg per dag.

Een week later werd getracht een proefexcisie te nemen uit het kraakbenig deel van een rib, maar de biopsie bevatte geen kraakbeen.

Een wigexcisie uit de rechter oorschelp toonde microscopisch nauwelijks nog enige ontstekingsreactie in de subcutis. Op enkele plaatsen was de kraakbeenplaat onscherp begrensd. Het kraakbeen leek plaatselijk gedegeneerd met vermindering van het aantal chondrocyten en afname van normale kleurbaarheid (fig. 16), ook in de alcian blue kleuring. Dit was echter alleen lokaal op verschillende plaatsen aan de rand het geval, het kraakbeen was overigens intact.

Deze afwijkingen waren dus niet goed te interpreteren. De mogelijkheid was niet uitgesloten dat de therapie hiervoor ten dele verantwoordelijk was. Tegen een chondrodermatitis nodularis pleitte microscopisch het ontbreken van epidermale afwijkingen. De klinische symptomen sloten deze mogelijkheid ook uit.

Na het begin van de prednisolon therapie gingen de ontstekingsverschijnselen en de overige klachten terug. De oorschelpen en de neus veranderden niet van vorm.

In de daaropvolgende maanden werd de dosis geleidelijk verminderd. Er waren weinig pulmonale klachten.

In september 1967, kreeg hij weer pijnklachten in de vingergewrichten, in de thorax en de lumbale wervelkolom. Er bleek temperatuurverhoging tot 38,5°C te bestaan. Bij onderzoek waren er wederom weinig objectieve verschijnselen als zwelling of roodheid,

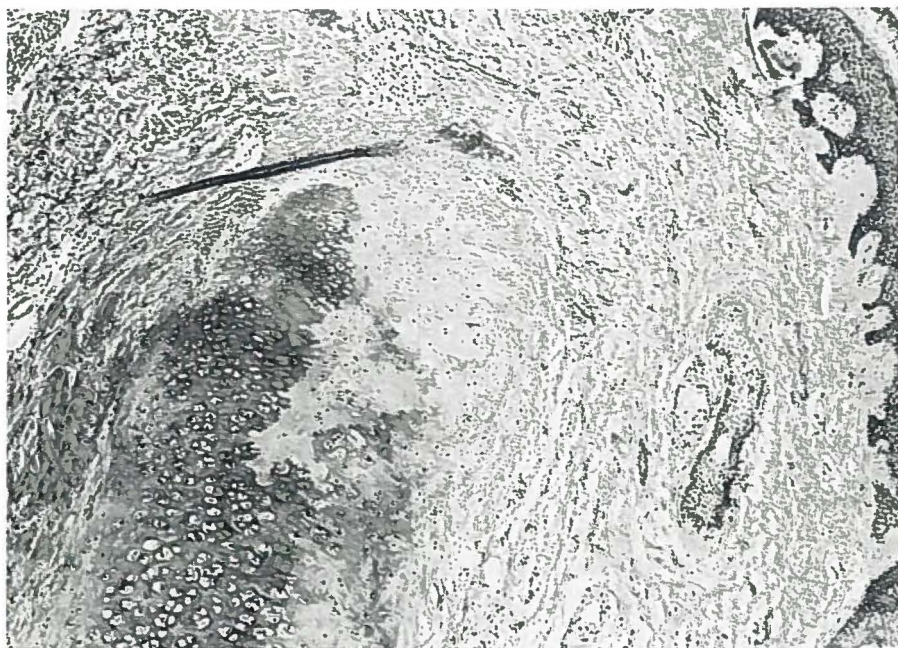


Fig. 17. Proefexcisie oorschelp H.S. H.E. 80×. Resten van mononucleair ontstekings infiltraat in subcutis en perichondrium. Het kraakbeen is plaatselijk onscherp begrensd en gedegeneerd, met verlies van chondrocyten en basofilie van de matrix.



maar wel een spontane – en drukpijn op het kraakbeen van meerdere ribben, de neusrug en de bovenste trachea-ringen. Er werd nu 250 mg chloroquine difosfaat (Resochin) aan de therapie toegevoegd. De klachten verminderden geleidelijk weer, ofschoon zij in wisselende mate nog wel aanwezig bleven. De prednisolon dosis werd langzaam verder verminderd. Bij een onderzoek in april 1968, vonden wij een pijnlijke en licht verdikte neuspunt. Het septum nasi was normaal bij inspectie. De vorm en consistentie van de oorschelpen was eveneens niet afwijkend. Het kraakbenig deel van enkele ribben was opvallend drukgevoelig. Er bestond kapselzwellling van de interfalangeale gewrichten van beide handen, die drukpijnlijk waren en tangentiële drukpijn op de metacarpofalangeale gewrichten. Ook de polsgewrichten waren drukgevoelig. De handkracht was beiderzijds matig. De overige gewrichten toonden nu geen afwijkingen. Het onderzoek van de wervelkolom was ongewijzigd.

Toen de prednisolon dosering tot 5 mg verlaagd was ontstond in juli 1968 opnieuw een recidief met zwelling en pijn van beide oorschelpen en neuspunt en pijn bij beweging en bij palpatie in de metatarsofalangeale en in alle handgewrichten. Ook de linker knie was pijnlijk. Na kortdurend verhoging van de prednisolon dosis en toevoeging van indomethacine, 100 mg per dag, kwamen de verschijnselen weer tot rust, opnieuw zonder resten. Op een onderhoudsdosis prednisolon van 10 mg was hij vrij van objectieve symptomen, maar er bleven pijnklachten in de oorschelpen, neusrug en ribkraakbeen bestaan. De handkracht was verminderd, rechts meer dan links, de pols en vingergewrichten beiderzijds verdikt en pijnlijk, evenals de metatarsofalangeale gewrichten. De beide temporo-mandibulaire gewrichten bleven drukpijnlijk. Hij hield spontane pijn in het gebied van de lumbale wervelkolom.

Verschijnselen van de kant van luchtwegen of longen hebben zich bij hem niet opnieuw voorgedaan, behalve uiteraard zijn chronische hoest.

Bij een oriënterend longfunctie-onderzoek werd een normale vitale capaciteit en normale in- en expiratoire seconde capaciteit gemeten. Röntgenologisch onderzoek van de thorax toonde nu geen afwijkingen, met name ook niet in het gebied van het ribkraakbeen.

Op foto's van het handskelet was een lichte versmalling van interfalangeale gewrichtspletten te zien, met een normale aangrenzende botstructuur.

## EPICRISE

Een 60-jarige man met CARA en langdurige rugklachten na operatie van een hernia nuclei pulposi, kreeg in begin 1966 vage gewrichtsklachten en toenevend last van bronchitis en dyspnoe. Tenslotte ontstonden ontstekingsverschijnselen aan beide oorschelpen, neuspunt en pijn in het kraakbenig deel van meerdere ribben.

De bezinkingssnelheid was matig verhoogd, maar verder werden bij laboratorium onderzoek geen bijzondere afwijkingen gevonden.

Een proefexcisie uit een oorschelp werd genomen na instellen van prednisolon therapie. Hierin bestond locale degeneratie van kraakbeen, maar weinig acute ontstekingsverschijnselen. Sindsdien is enkele malen een recidief van deze symptomen opgetreden, waarop verhoging van de dosering prednisolon een gunstig effect had. De gewrichten van polsen en vingers tonen nu verschijnselen van chronische arthritis, de neus en oorschelpen behouden hun normale vorm. Hoewel het larynxskelet en de bovenste trachea-ringen ook pijnlijk zijn geweest, zijn er geen objectieve symptomen die op aandoening van de grote luchtwegen wijzen.

J.W. geboren 1905, statusnummer 68568

Deze 62-jarige landbouwer werd ziek in het najaar van 1967.

*Voorgeschiedenis.* Vroeger had hij meermalen maagklachten gehad. Sinds 1960 was een matige perceptieve slechthorendheid bekend. Er bestond al vele jaren een chronische hoest en ieder najaar en winter maakte hij één of meer episodes door met lichte kortademigheid, hoest, opgeven van etterig sputum en koorts. Hij was hierbij nooit piepend benauwd. Ook vroeger heeft hij nooit astmatische klachten gehad. Sinds 1965 was hij onder pulmonologische controle wegens bij bevolkingsonderzoek gevonden afwijkingen op de thoraxfoto.

Familie: hier zouden, voor zover bekend, geen CARA, reumatoïde arthritis of bijzondere aandoeningen voorkomen.

*Voorafgaande symptomen.* In oktober 1967 had hij weer een van zijn gebruikelijke bronchusinfecties, waarvoor hij thuis werd behandeld met een tetracycline preparaat. Hoewel de infectie vlot genas bleef hij zich in de weken die volgden niet fit voelen. De eetlust werd minder en hij vermagerde 20 kg. Er ontstonden nu klachten van stijve vingergewrichten, zonder pijn of zwelling.

In november kreeg hij pijn aan de voorzijde van beide bovenbenen, wat hem het lopen bemoeilijkte. De pijn was niet in de gewrichten gelocaliseerd en bevond zich later ook in de kuit. Hij werd toen behandeld met sintrom wegens het vermoeden van een beginnende thrombose, hoewel deze diagnose nooit duidelijk is geweest. Andere medicamenten kreeg hij niet. Hij klaagde nu ook over pijn en enige bewegingsbeperking in beide schouders.

*Ziektebegin.* In januari 1968 deden zich kort na elkaar een aantal nieuwe verschijnselen voor, waarvan de juiste volgorde achteraf niet goed meer was vast te stellen.

Beide oorschelpen werden pijnlijk en gezwollen. Het rechteroog en later ook het linker

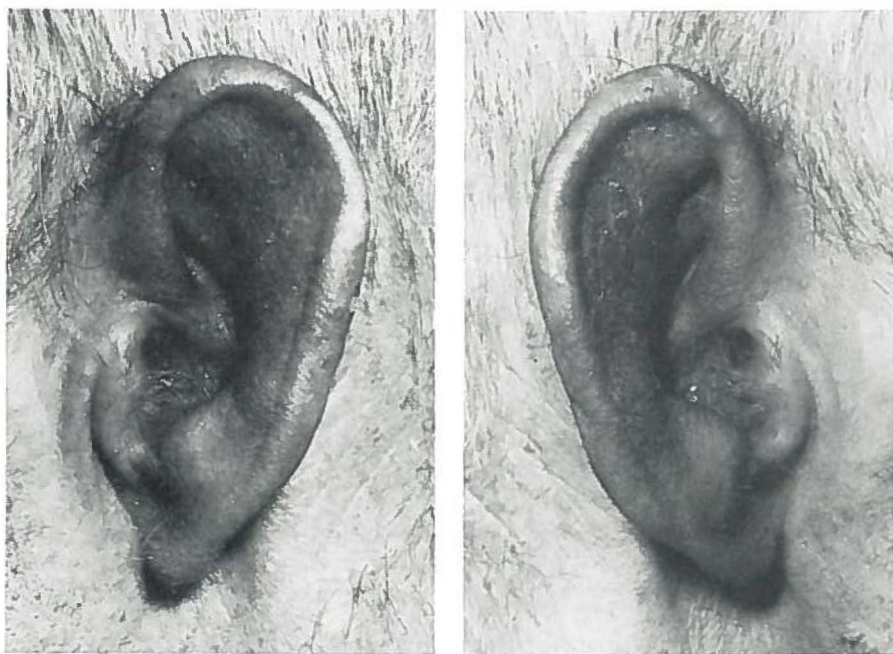


Fig. 18 en 19. Linker en rechter oorschelp van pat. J.W. kort voor de proefexcisie.

toonde roodheid en was eveneens pijnlijk. Het rechterbovenooglid werd dik. Bovendien trad links aan de hals bij de kaakhoek een zwelling op die wisselend was van omvang en gepaard ging met moeilijk slikken. Er was geen dyspnoe, wel had hij gedurende enkele dagen een hese stem. Nu ontstond een jeukend exantheem op romp en extremiteiten. Hij voelde zich ziek en koortsig en kreeg tenslotte klachten over toenemende retrosternale pijn met een bandgevoel om de thorax, wat aanleiding was tot opname. Hij had toen een temperatuur van 38.8 °C.

*Onderzoek.* Hierbij werd een zieke, licht dyspnoïsche man gezien met een bloeddruk van 110/60 mm Hg. De pols was regulair 92 per minuut, de circulatietijd (armtong, Mg SO<sub>4</sub>) 13 seconden. De huid van romp en extremiteiten toonde nog resten van een symmetrisch papuleus exantheem. Er bestond enige vaatinjectie in beide ogen, links meer dan rechts. Beide oorschelpen (fig. 18 en 19) vooral de rechter, waren gezwollen, paars-rood van kleur en pijnlijk, maar volgens patiënt gingen deze verschijnselen al weer terug. De huid was er licht schilferend met enkele grotere crustae. Echter geen huiddefecten, geen tekenen van locale bacteriële ontsteking. De meatus acusticus externus was normaal open, de gehoorgang toonde geen afwijkingen. De gehoorscherppte was beiderzijds verminderd. De beide oorlelletjes waren geheel vrij van bovengenoemde verschijnselen. De stem was normaal, er bestond geen stridor; neus, mond en keelholte toonden niets bijzonders. De centrale veneuze druk bedroeg R-4 cm. Er waren, vooral links supraclaviculair, enkele kleine vast elastische lymfomen. De larynx was niet pijnlijk bij palpatie, de hals nergens gezwollen. Beiderzijds parasternaal werd drukpijn aangegeven, maar er was geen zwelling van ribkraakbeen. Over het precordium was op enkele plaatsen een pericardiaal wrijfgeruis hoorbaar. Het hart was bij percussie niet naar links vergroot, de ictus cordis bevond zich niet binnen de demping. Bij auscultatie van de longen waren, behoudens een licht piepend expirium, geen bijzonderheden hoorbaar. De lever was even palpabel, de milt niet. Aan de benen waren geen thrombose verschijnselen, wel enig oedeem. Er bestond lichte tangentiële drukpijn op de interfalangeale gewrichten van de rechter hand en beiderzijds ook enige spoelvormige periarticulaire zwelling. De bewegingen van het linker heupgewricht waren in alle richtingen enigszins beperkt, zonder pijn. Beide knieën toonden een matige hydrops, vooral de linker. De rechter malleolus medialis was drukpijnlijk, zonder objectieve afwijkingen.

*Laboratoriumgegevens.* Enkele hiervan zijn vermeld in tabel 6. Bloed: hematocriet 32%, erythrocyten  $2,62 \times 10^6$  per mm<sup>3</sup>. MCH 34 pg, MCV 108 µ<sup>3</sup>, MCHC 32%. Reticulocyten maximaal 40‰. Verdeling van de witte bloedcellen: eos. 3, staafk. 9, segmentk. 67, lymfoc. 15, monoc. 6. Thrombocyten 437-500 per mm<sup>3</sup>. Serumijzer 65 γ%. Geen occult bloed in de faeces. Hoge maagzuurwaarden. Sternumpunctaat: normale erythropoïese, normaal aantal plasmacellen. IJzerkleuring: negatief. Urine: spoor proteïnurie; geen Bence Jones eiwit (immunologisch onderzoek met behulp van de Ouchterlony techniek); geen reducerende stoffen. Sediment: enkele leucocyten en erythrocyten per gezichtsveld. Nierfunctie: serum creatinine 0,7 mg%, creatinine klaring: 97 ml/min. Leverfunctie: SGOT 36 E, SGPT 72 E, LDH 220 E, Broomsulphthaleïne retentie na 45 min. (i.v. belasting met 5 mg per kg): 15%. Alkalische fosfatase 4,5 E (Bessey). Enkele dagen later bedroeg dit laatste 1,4 E en was de SGPT gedaald tot 26 E. De broomsulphthaleïne retentie was toen minder dan 5%. AST minder dan 100 E per ml. Complement titratie 1 : 125 bij een controle van 1 : 85. Negatief vielen de volgende onderzoeken uit: LE cellen, lues reacties, toxoplasmose serologie, CBR op Brucellose, tuberculine reacties, Löwenstein kweken van het sputum. Bij later met diepgevroren serum, daterend van het begin van de opname, verricht onderzoek naar het bestaan van een aspergillose (Ouchterlony techniek), werden twee precipitatielijntjes tegen *Aspergillus fumigatus* mycelium extract verkregen. Er werd in deze fase niet naar schimmels in het sputum gezocht. Bloedculturen bleven steriel. Een met tussenpoos van 10 dagen herhaald onderzoek naar een virus infectie (virus agglutinaties, faeceskweken) bleef negatief. De glucose belastingscurve verliep licht diabetisch.



TABEL 6. *Enkele gegevens betreffende het laboratoriumonderzoek bij pat. J.W.*

	febr. '68	april '68	okt. '68	dec. '68	april '69
BSE, mm 1e uur	140	20	90	105	130
Hb, gr %	9,2	12,6	12,6	11,7	11,3
leuc./mm <sup>3</sup>	21.300	9500	13.200	10.400	9800
eos. leuc./mm <sup>3</sup> of %	33 × 11	7 × 11	2%	1%	7 × 11
Tot. serum Eiwit, gr %	6,15			5,82	
albumine, gr% = % T.E.	2,2 = 35,9			2,43 = 41,7	
alfa-1 glob.	0,58 = 9,4			0,36 = 6,2	
alfa-2 glob.	0,73 = 11,9			0,72 = 12,4	
bèta glob.	0,85 = 13,9			1,29 = 22,1	
gamma glob.	1,78 = 28,9			1,02 = 17,6	
immuunglob. G, mg/ml	23,9	19,8	22,3		17
A	7,2	5,8	6,5	6,5	2,9
M	1,0	1,3	1,1		1,0
anti-kern a.st. (fluor.)	neg.			neg.	
perinucl. fluor.	neg.			neg.	
ACT met kernen	sterk pos.	zwak pos.	zwak pos.		
leuc.	neg.				
thromb.	neg.				
schildklier a.st.	neg.				
skeletspier a.st.	neg.				
parietaalcel a.st.	neg.				
serol. reuma react.	neg.		neg.		
hydroxyprolinurie,					
mg/24 u. 101		39,2	34,7		38,5
glycosaminogl. urie					
mg/24 u. (mg/gr creat.)	16,9 (13,5)	5,8 (5,4)	6,2 (6,3)		5,0 (3,7)

Röntgenologisch onderzoek. Thoraxfoto: enige vergroting van de linker ventrikel en elongatio aortae. De linker sinus phrenico-costalis was gesloten. Er was een klein-vlekkige, deels streperige beschaduwing in het rechter bovenveld en in mindere mate ook links boven perifeer. Vergelijking met oudere opnamen leerde dat deze afwijkingen reeds drie jaar min of meer onveranderd aanwezig waren. Tomogram sneden van deze gebieden toonden rechts boven lateraal mogelijk een kleine holte. Op gerichte opnamen van trachea en hoofdbronchi was in verschillende fasen van de ademhaling geen abnormale vernauwing zichtbaar. Foto's van hand en voetskelet: diffuse ontkalking, enigszins onregelmatig verdeeld. Bandvormige atrofie. Lichte weke delen zwelling periarticulair. De gewrichtsspleten waren niet versmald, er bestonden zeer lichte arthrotische veranderingen. Aan elleboog-schouder- en heupgewrichten geen duidelijke afwijkingen. Knieën: onregelmatig „vlekkig” atrofische botstructuren van patellae en condylen. De gewrichtsvlakken zijn gaaf. Opnamen van wervels, bekken en femora toonden, behalve enige ontkalking, geen afwijkingen. Maag- galblaasfoto's waren normaal. Oriënterend longfunctie onderzoek: zeer geringe luchtweg obstructie. (V.C. 3000 ml, S.C.e. 1770 ml = 59% van de V.C. Normaal respectievelijk 3480 ml en 62%). Elektrocardiogram bij opneming: normaal sinusritme. Lichte ST elevaties in de standaard afleidingen II, III en AVF en in de precordiale afleidingen V<sub>4</sub> en V<sub>6</sub>. Hier waren ook vlakke T toppen.

Proefexcisie (256367) uit de rechter oorschelp (fig. 20). Normale huid. Rondom het

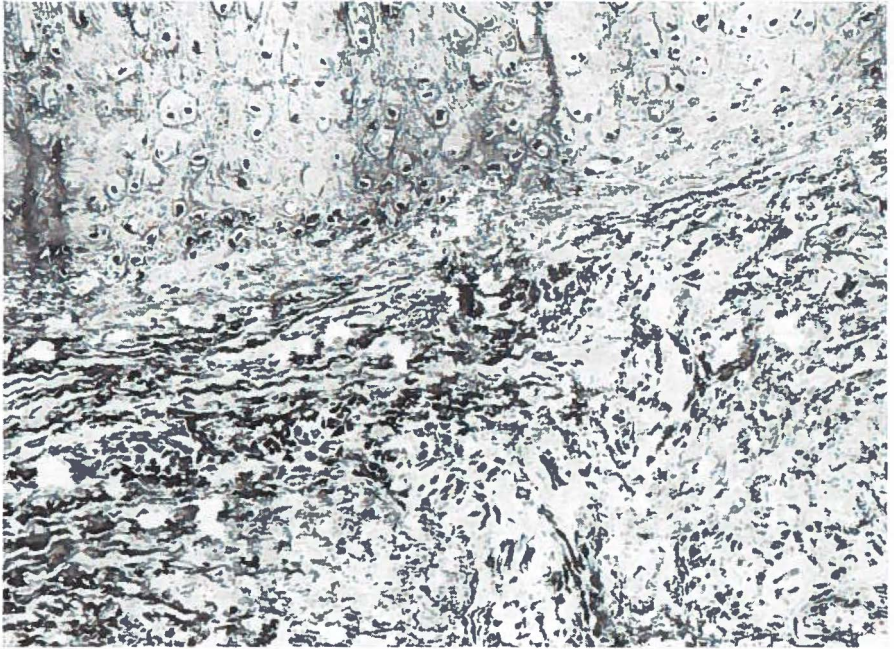


Fig. 20. Oorschelp biopsie. J.W. (256367) H.E. 200 $\times$ . Verdikt perichondrium met ontstekingsreactie. De grens met het kraakbeen is onscherp.

kraakbeen bevindt zich enig bindweefsel met ontstekingsinfiltraat waarin ook een aantal macrofagen met PAS positief materiaal. Het kraakbeen is hier en daar onscherp begrensd. Er zijn gebieden met gedegeneerde chondrocyten en verminderde metachromasie van de matrix.

*Verloop.* Kort na opneming was er een toename van de episcleritis van het linker oog, die spontaan verbeterde. De ontstekingsverschijnselen aan de linker oorschelp gingen snel terug, evenals het exantheem dat niet duidelijk verklaard werd. Patiënt werd intussen behandeld met tetracycline gedurende een week. Hierna werd nog slechts zeer weinig sputum opgehoest, waarin geen bacteriën meer werden gevonden. Het pericardiale wrijfgeruis nam geleidelijk af en was na vijf dagen verdwenen, terwijl het ECG normaal werd. Er was wisselend een zachte systolische soufflé aan de hartpunt hoorbaar. De temperatuur bleefschommelen rond 38°C.

In de nu volgende weken traden achtereenvolgens een aantal nieuwe verschijnselen op. Op onderarmen en benen ontwikkelden zich na elkaar op verschillende plaatsen licht verheven rode pijnlijke geïndureerde zwellingen met een diameter van 1-2 cm. Zij lagen los van huid en onderlaag, leken zich in het verloop van gedeeltelijk gethromboseerde venen te bevinden en imponeerden als migrerende phlebitiden. Uit een van deze nodi werd een proefexcisie genomen.

De biopsie bevatte een stukje huid met subcutis. In het corium bestond enig oedeem en verschillende grotendeels perivascuair gelegen rondcel infiltraatjes. De veranderingen waren echter niet karakteristiek. Los hiervan bevond zich een vene, waarschijnlijk afkomstig uit de subcutis, met sterk verdikte, oedemateuse adventitia en muscularis, waarin een matig celrijk infiltraat met hoofdzakelijk mononucleaire cellen en fibroblas-

ten. Ook de intima was lokaal sterk verdikt (hyperplasie van glad spierweefsel). Het beeld deed denken aan een wat langer bestaand proces, m.n. een resttoestand van een phlebitis.

Voorts waren er toenemende arthritische verschijnselen, eerst van het linker, later ook van het rechter enkelgewricht. Er ontstonden hevige pijnklachten in het linker bovenbeen dat in abductie-exorotatie werd gehouden. Bewegingen van het heupgewricht waren in alle richtingen zeer pijnlijk. De linker lies was sterk drukpijnlijk. Zwelling of roodheid werd niet waargenomen. Röntgenfoto's van deze gewrichten toonden geen afwijkingen en de verschijnselen verdwenen spontaan weer geleidelijk.

De neusrug werd nu gedurende enige tijd rood, gezwollen en pijnlijk, zonder dat de vorm veranderde. De rechter oorschelp herstelde vlot van de proefexcisie, de ontstekingsverschijnselen gingen terug. Het oor behield zijn stevigheid, hoewel de helix dun en atrofisch werd.

Twee weken na opname ging patiënt klagen over een pijnlijk gevoel in de keel en heesheid. Rechts aan de hals, bij het os hyoideum was nu een niet af te grenzen zwelling te voelen. Er bestond geen roodheid of locale warmte, wel drukpijn. Patiënt gebruikte in deze tijd geen medicamenten.

Bij indirecte laryngoscopie (Dr. E. Edens) werd in het gebied van hypopharynx niets afwijkends waargenomen. De zwelling nam toe. Passage van vast voedsel was pijnlijk, hoog in de keel. Patiënt klaagde bovendien over intermitterende dyspnoe. Er was toch geen stridor van betekenis. Het schildkraakbeen was gevoelig bij palpatie. De volgende dag nam de verdikking rechts aan de hals sterk toe. Er was nu een diffuse, vrij vaste drukpijnlijke zwelling zonder locale warmte of fluctuatie, die zich uitstrekte van de rechter onderkaaksrand tot aan het thyreoïd en tot in de mediaanlijn. Het was zeker niet alleen oedeem. Waar deze zwelling van uitging was niet goed uit te maken. De linker larynxhelft bleef geheel normaal. De stem was hees, het slikken sterk bemoeilijkt. Er was intussen een exophthalmus rechts ontstaan met een abducens parese. Het rechter bovenooglid was oedemateus.

Bij indirecte laryngoscopie was nu oedeem van de hele laterale pharynxwand zichtbaar tot in de hypopharynx. De plicae aryepiglotticae waren beiderzijds gezwollen, rechts meer dan links. Ook de epiglottis was dik en rood. Aan de plicae vocales werden geen afwijkingen gezien. Nergens waren aanwijzingen voor een ontstekingshaard.

Gezien de snelle progressie van de afwijkingen en de bedreiging van de ademhaling, werd nu begonnen met de toediening van corticosteroiden (zonder antibiotica) in de vorm van prednisolon, 40 mg per dag, aanvankelijk parenteraal. Hierop trad een zeer snelle verbetering in. De zwelling trok weg in het verloop van drie dagen. Ook de exophthalmus ging snel terug. Na twee dagen bedroeg de Hertel meting nog rechts 20, links 16,5 mm, na een week was het verschil nog maar zeer gering. De parese van de rechter musculus rectus lateralis was al eerder niet meer aantoonbaar. De ontstekingsverschijnselen in de enkelgewrichten gingen snel terug. De bovenbeschreven huidafwijkingen verdwenen. De temperatuur die ten tijde van de acute verschijnselen nog tot 39°C was opgelopen, werd in twee dagen normaal. De moeheid en anorexie verbeterden. Het was mogelijk spoedig op een onderhoudsdosis van 15 mg prednisolon per dag over te gaan. Hieraan was toegevoegd 300 mg isoniazide, 100 mg pyridoxine, 3 gram colloïdaal aluminium hydroxyde en staal. De diabetes mellitus bleef met een suikervrij dieet goed geregeld. De bezinkingssnelheid daalde nu, het Hb toonde enige neiging tot stijgen (tabel 6).

Terugbrengen van de dosis prednisolon tot 12,5 mg werd echter gevolgd door gevoelens van moeheid en malaise en het ontstaan van dezelfde erupties aan de benen als tijdens de opname. De bezinking steeg tot 80 mm. Een en ander verdween snel na verhoging van de dosis prednisolon. De onderhoudsdosering bleef nu 15 mg.

In de nu volgende periode waren er weinig verschijnselen. Na enkele maanden werd opnieuw een poging gedaan de corticosteroiden geleidelijk te verminderen, maar op

7,5 mg per dag ontstond een episcleritis van beide ogen, patiënt ging hoesten en kreeg koorts tot 39°C. Er was weinig sputum produktie, hij was in lichte mate kortademig maar niet piepend benauwd. Bij onderzoek waren er overigens geen bijzonderheden. Op een thoraxfoto was enige toename van de vlekkelijke beschaduwing rechts boven zichtbaar. Uit het sputum werden geen bacteriën of schimmels gekweekt. Ook Löwenstein-kweek bleef negatief. Na een tijdelijke verhoging van de dosis prednisolon verdwenen alle klachten.

Toen in december 1968 opnieuw een voorzichtige poging gedaan werd de dosering te verminderen, volgde een soortgelijke periode. Ook nu recidiveerde de episcleritis aan beide ogen en was het beeld overigens gekenmerkt door hoesten, lichte kortademigheid, koorts tot 39°C en moeheidsklachten. Er waren geen arthralgiën, geen huidafwijkingen, ogen, neus, larynx en ribskelet toonden geen bijzonderheden. Hij gaf kortdurend enige glazig sputum op waaruit éénmaal paracolibacteriën en proteus rettgeri werd gekweekt, hetgeen niet kon worden gereproduceerd. Na tijdelijke verhoging van de dosis corticosteroiden en een korte antibiotische kuur werd hij andermaal vrij van klachten en symptomen. De bezinking daalde geleidelijk tot 10 mm, het Hb steeg weer tot 13 gr%. Op de thoraxfoto was nu geen verandering zichtbaar geweest. Tomogram sneden van het gebied rechtsboven waren identiek met vroegere opnamen. Er was geen enkel teken, lokaal noch röntgenologisch, dat wees op aandoening van het kraakbeen in de luchtwegen.

Met agar diffusie waren nog altijd twee precipitatielijnen tegen *Aspergillus fumigatus* in het serum aantoonbaar. Een intracutane allergietest met een schimmel extract was in een verdunning 1 : 1000 positief.

In het voorjaar van 1969 kreeg hij, na een zeer geleidelijke daling van de prednisolon dosis tot 10 mg per dag, opnieuw verschijnselen van episcleritis aan beide ogen, subfebriele temperatuur, sterke stijging van de bezinking en een lichte anemie (tabel 6). Pulmonale klachten ontbraken ditmaal. Ook nu werden bij onderzoek geen andere afwijkingen gevonden.

Het bloedbeeld toonde een lichte links-verschuiving: 1 myelocyt, 4 staven, 82 segm. en 13 lymfoc. Onderzoek van urine, lever- en nierfunctie was normaal, evenals het ECG. Opnieuw bracht verhoging van de prednisolon dosering de verschijnselen in korte tijd tot verdwijnen.

#### EPICRISE

Een man van 62 jaar met CARA, kreeg na een bronchusinfectie klachten van moeheid, vermagering en pijn in spieren en gewrichten. Na 3 maanden ontstond koorts en een vluchtig exantheem. Verder ontwikkelde zich een episcleritis, een zwelling aan de hals en werd hij hees. Beide oorschelpen werden pijnlijk en gezwollen. Tenslotte ontstonden verschijnselen van een pericarditis. Hoewel deze afwijkingen ten dele spontaan weer verbeterden, werd het beeld nog gecompliceerd door manifeste arthrititis van meerdere gewrichten, ontsteking van de neusrug en huidafwijkingen als bij migrerende phlebitis.

Van het laboratoriumonderzoek was vooral de sterke stijging van de bezinking, de onverklaarde matige anemie, de toename van de immuunglobulinen A en G en de verhoogde glycosaminoglycanurie en hydroxyprolinurie van belang. Een proefexcisie uit een oorschelp toonde perichondritis en geringe afwijkingen in het kraakbeen.

In een huidbiopsie werd het beeld van een phlebitis gevonden.

Tenslotte ontstond een snel progressieve zwelling in het halsgebied met uitpuilen van de plicae aryepiglotticae en zwelling van de epiglottis, en voorts een

exophthalmus rechts met parese van de musculus rectus lateralis. Prednisolon deed alle verschijnselen in korte tijd verdwijnen.

Gedurende een jaar hierna werd viermaal een poging gedaan de dosering corticosteroiden te verminderen. Daling beneden 15 mg per dag werd echter steeds gevolgd door koorts en algemene malaise, waarbij driemaal episcleritis, tweemaal pulmonale verschijnselen in de vorm van hoest en vluchtige locale kleinvlekkige afwijkingen op de thoraxfoto, en eenmaal huidafwijkingen, zoals tijdens de opneming. Hoewel aanwijzingen voor het bestaan van een allergische aspergillose werden gevonden, moesten deze episoden naar alle waarschijnlijkheid toch beschouwd worden als beginnende polychondritis recidieven. Deze konden steeds door verhoging van de dosis corticosteroiden snel gecoupeerd worden.

## HET ZIEKTEBEELD

## INLEIDING

Tot medio 1969 werden 97 patiënten beschreven onder de diagnose polychondritis recidivans. Van tenminste 20 anderen is het bestaan bekend. Een aantal gevallen vindt men op meerdere plaatsen beschreven; niet altijd wordt dit door de auteurs vermeld.

Zo was één patiënt het onderwerp van vijf los van elkaar staande publikaties uit verschillende specialismen (Pearson e.a. 1960 case 2, Winer en Levin 1960, Purcelli e.a. 1962 case 1, Horns en O'Loughlin 1962 case 1, Verity e.a. 1963 case 1).

De hevige ontstekingsverschijnselen van kraakbeenstructuren, uitlopend op blijvende misvormingen, en de ernstige complicaties, veroorzaken een zeer karakteristiek ziektebeeld, dat vaak in één oogopslag herkend kan worden. Gezien het kleine aantal gepubliceerde waarnemingen, is men dus geneigd aan te nemen, dat de ziekte uitermate zeldzaam moet zijn. Dit is ook wel het geval, maar in dit verband zijn toch nog enkele opmerkingen te maken.

In de eerste plaats wordt de diagnose ongetwijfeld vaker dan men verwachten zou niet gesteld, ondanks het typische beeld. Dit blijkt herhaaldelijk o.a. uit gepubliceerde discussies na case-reports (Bean 1958, Johnson 1963, Serre en Simon 1967), en is ook in overeenstemming met onze eigen ervaring. Bij onze eerste patiënt W.P., die toch klassieke verschijnselen had, werd door onbekendheid met het ziektebeeld de juiste diagnose pas na weken gesteld.

In een bekend, welhaast encyclopedisch en universeel geraadpleegd standaardwerk over arthritis en verwante aandoeningen (Hollander 1966) wordt polychondritis recidivans niet genoemd.

Bean (1960) verzamelde in twee jaar zes niet gepubliceerde waarnemingen en stelde dat de ziekte beslist veel frequenter gezien moet worden, maar dat men aan de diagnose vaak helemaal niet denkt.

Voorts zijn de in de literatuur vastgelegde gevallen vrijwel zonder uitzondering van ernstige aard. Dat ook lichter verlopende vormen voorkomen, die wellicht zelfs frequenter zijn, maar niet als zodanig herkend worden, komt in bovengenoemde getallen niet tot uitdrukking.

Intussen is van dit toch al geringe aantal publikaties slechts een gedeelte geschikt om als basis te dienen voor beschrijving van het ziektebeeld.

Sommige mededelingen zijn bedoeld als korte casuïstische presentatie en bevatten te weinig details (Bielinsky 1958, Mollaret e.a. 1963, Anderson 1967 case 7 t/m 11, Tribble 1967).

In andere gevallen is de diagnose mogelijk of zelfs waarschijnlijk, maar uit de verstrekte informatie niet met zekerheid te stellen (Pearson e.a. 1960 case 3 en 4, Arundell en Haserick 1960 case 2, Anderson 1967 case 6, Berezin en



Guy-Grand 1968). Enkele publikaties konden niet worden achterhaald (Inaba e.a. 1966, Yoshitoshi e.a. 1967, Barjon e.a. 1967).

Tenslotte is er een groep patiënten bij wie de verschijnselen een beperkter en passagère karakter hadden en die wij niet zonder meer onder de diagnose polychondritis recidivans willen klassificeren (Kahn en Kilbury 1956, Domart e.a. 1961, Middleton 1962 case 3, = McKusick 1962, Johnson 1963, Marshall en Le Roux 1964, Rosen e.a. 1969, vijf van onze eigen patiënten). Aan deze categorie wordt in hoofdstuk IV een afzonderlijke bespreking gewijd.

Als uitgangspunt voor een nadere analyse staan ons aldus uit de literatuur en uit eigen waarnemingen de gegevens van 71 patiënten ter beschikking. Bij hen is de diagnose op klinische gronden gesteld. Verslag van pathologisch-anatomisch onderzoek, dat in 14 gevallen ontbreekt, is niet als een vereiste voor de diagnose beschouwd. Enkele klinische gegevens van de patiënten, die in dit en het volgende hoofdstuk ter sprake komen, zijn in tabel 7 weergegeven.

Achtereenvolgens zullen nu de volgende onderwerpen worden besproken :

1. leeftijd, geslacht, ras
2. voorafgaande aandoeningen, prodromi, initiële symptomatologie
3. symptomen, gerangschikt naar localisatie
4. ziekteverloop
5. laboratorium diagnostiek
6. enkele mogelijkheden betreffende de differentiële diagnose
7. therapie

#### 1. LEEFTIJD, GESLACHT, RAS

De ziekte kan op iedere leeftijd beginnen. De jongste patiëntjes waren 2 jaar. Arundell en Haserick (1960) beschreven het bestaan van recidiverende gewrichtsontstekingen en een zadelneus bij een pasgeborene, dochter van een patiënte, bij wie polychondritis recidivans zich in de vierde maand van de graviditeit manifesteerde. Hoewel er weinig over deze baby bekend is, lijkt het waarschijnlijk dat de symptomen, die twee jaar aanhielden, als een uiting van dezelfde ziekte moeten worden beschouwd.

Zoals tabel 8 (blz. 44) laat zien, bestaat er een tamelijk regelmatige verdeling over de verschillende leeftijdsgroepen, met uitzondering van de eerste en boven de zevende decade. De gemiddelde leeftijd van alle patiënten bij het optreden van de eerste polychondritis verschijnselen bedroeg 39,1 jaar, de mediane 39,5 jaar. Voor de mannen was dit respectievelijk 35,1 en 33 jaar, voor de vrouwen 42,7 en 45,5 jaar.

Het vrouwelijk geslacht overweegt enigszins, maar dit is niet significant. De ziekte is beschreven bij personen van verschillende rassen en er is geen reden om in deze een bepaalde predispositie aan te nemen.

TABEL 7. *Gegevens over 82 patiënten met polychondritis recidivans.  
De in hoofdstuk IV besproken gevallen zijn met \* gemerkt.*

Auteur	leeftijd en ge- slacht	localisatie van het eerste symptoom	uitwendig oor	gehoor- of evenwichtsstoornis	neus	grote gewrichten	kleine periferie gewrichten	ribkraakbeen	wervelkolom	larynx
1. Jaksch-Wartenhorst 1923	31 M	gewrichten	+	+	+	+	+	+		+
2. Collet 1930	28 F	gewrichten	+	+	+	+	+	+		+
3. von Meyenburg 1936 Altherr 1936	14 M	larynx	+		+	+		+		+
4. Desclaux 1939	? M	gewrichten	+	+	+	+	+	+		+
5. Gordon e.a. 1948	34 F	gewrichten (of luchtwegen)	+		+	+	+	+		+
6. Hilding 1952	59 F	gewrichten	+	+	+	+	+	+		+
7. Harders 1954	16 M	larynx			+	+		+		+
8. Rogers en Lansbury 1955	57 F	oorschelpen	+	+	+	+	+	+		
9. Bober en Czarniecki 1955	34 F	gewrichten	+	+	+	+	+			+
10.*Kahn en Kilbury 1956, 1967	45 M	oorschelpen	+							
11. Megighian 1955, 1957	38 F	gewrichten	+		+	+	+			+
12. Harwood 1958	33 M	oorschelp	+		+		+	+	+	
13. Klatskin en Katzenstein 1958	58 F	gewrichten	+		+	+	+	+		+
14. Bean e.a. 1958, 1960	57 F	neus	+	+	+	+	+	+		
15. Wiedmann e.a. 1959	70 F	oorschelpen	+	+	+					+
16. Wagemann 1960	47 F	gewrichten	+		+	+	+	+		+
17. Arundell en Haserick 1960	22 F	oorschelpen	+		+	+	+	+		+
18. Pearson e.a. 1960, 1967 case 1 Winer e.a. 1960	33 M	neus	+	+	+	+				
19. Pearson e.a. 1960 case 2 Winer e.a. 1960 Horns e.a. 1962 Purcelli e.a. 1962 Verity e.a. 1963	29 F	oorschelpen	+	+				+		+
20. Tronczynska 1961	57 F	gewrichten	+	+	+	+	+	+		+
21. Degos e.a. 1961, Decaudin 1961	41 F	oog	+		+	+	+			
22. Coste e.a. 1961 Diébold e.a. 1966	54 F	oorschelp	+	+	+	+	+	+	+	+
23.*Domart e.a. 1961	63 F	oorschelp	+							
24. Strobel en Seifert 1961	49 F	larynx	+	+	+	+		+	+	+
25. Davies en Kellsal 1961	64 F	larynx	+		+	+	+			+
26. Urbasek en Simeckova 1961, 1968	29 F	oorschelp	+	+	+	+	+	+		+



tracheostomie * permanent	hart en/of grote vaten	ogen	koorts	Bijzonderheden	ziekte- duur bij publikatie	doodsoorzaak
			+		3 jr 2 jr	
+	+		+	vooraafgegaan door angina tonsillaris	9 mnd	miliair tbc
+	+	+	+	ged. 1/2 jr vooraafgegaan door luchtw.infecties en dyspnoe	2,5 jr 4 jr	decomp. cordis ? post-narcose
+	+	+	+	vooraafgegaan door verkoudheid arthritis mutilans sinds 4 jr, syndroom van Sjögren	5 jr 3 jr 9 mnd	
+		+	+	arthralgie, symptomen passagère	8 jr 1 jr	
+		+	+	begin als reumatoïde arthritis	5 jr	
		+	+	sarcoïdose bij obductie vooraafgegaan door „rhinorrhoe”	20 mnd 5 jr 3 jr	acute luchtweg obstructie respiratoire insufficiëntie
+		+	+	perniciosa sinds 30 jr	2 jr	respiratoire insufficiëntie
+		+	+	begin in graviditeit, baby arthritis en zadelneus	10 jr 4 jr	
+	+	+	+	aorta-insuff. na 7 jr begin in graviditeit, baby normaal	10 jr 2 1/2 jr	onbekend respiratoire insufficiëntie
		+	+	recidiv. arthritis sinds 7 jr vooraafgegaan door „rhinitis”	5 mnd 7 jr	
		+	+	sinds 1 jr „astmatische bronchitis”, syndr. v. Sjögren	5 1/2 jr	respiratoire insufficiëntie
		+	+	Sinds 3 jr vluchtige arthralgieën, polychondr. sympt. passagère	1/2 jr.	
+	+	+	+	vooraafgegaan door virusinfectie	9 mnd 6 jr	longembolie
+	+	+	+	vooraafgegaan door rhinitis symptomen	9 1/2 mnd	respiratoire insufficiëntie

Auteur	leeftijd en ge- slacht	localisatie van het eerste symptoom	uitwendig oor	gehoor- of evenwichtsstoornis	neus	grote gewrichten	kleine perifere gewrichten	ribkraakbeen	wervelkolom	laesie
27. Purcelli e.a. 1961 Horns e.a. 1962 Verity e.a. 1963	59 F	luchtwegen			+	+	+	+		+
28. Kaplan e.a. 1962, 1968	41 F	oorschelp	+		+			+		
29. Jensen 1962 Jensen en Jensen 1967	45 F	oorschelpen	+		+		+	+		+
30. Baum 1962	23 M	ribkraakbeen	+	+	+	+		+		
31.* Middleton 1962	38 M	oorschelp?	+		+	+	+			
32. Goldwater 1963	68 M	oog	+	+	+					
33. Golden 1963 Papavasiliou 1968	53 F	gewrichten	+	+	+	+	+			
34. Kimura e.a. 1963 Yamazaki e.a. 1966	16 M	neus	+	+	+			+		
35.* Johnson 1963, 1967	44 M	oorschelpen	+				+			
36.* Marshall en Le Roux 1964, 1967	41 M	gewrichten	+				+	+		
37. Kaye en Sones 1964 case 1 Rucker en Ferguson 1965	41 F	ogen	+		+					
38. Kaye en Sones 1964 case 2	61 M	neus	+	+	+	+				+
39. case 3	28 F			+	+	+	+			+
40. case 4	53 F		+	+	+	+	+	+		+
41. case 5	17 M		+		+					+
42. case 6	38 M		+	+	+					+
43. case 7	2 M				+					+
44. case 8 Rucker en Ferguson 1965	2 F			+	+	+	+			+
45. Kaye en Sones 1964 case 9	20 M		+		+	+	+			+
46. case 10	35 M		+	+		+	+			+
47. case 11	38 M		+			+	+			+
48. case 12	47 F		+		+	+	+			+
49. case 13	31 F		+		+	+	+	+		+

tracheostomie *permanent	hart en/of grote vaten	ogen	koorts	Bijzonderheden	ziekte- duur bij publicatie	doodsoorzaak
+				sinds 22 jr arthralgieën	4 mnd	respiratore insufficiëntie
					8 jr	
+			+	voorafgegaan door influenza- achtige symptomen	7 1/2 jr	respiratore insufficiëntie
	+	+		voorafgegaan door infectie van bovenste luchtwegen	2 1/2 jr	
		+		gecompliceerd ziekteverloop ge- durende 15 jr met o.a. syndr. v. Reiter en nierinsufficiëntie; polychondritis symptomen	9 jr	nierinsufficiëntie
			+	passagère myxoedeem	6 jr	onbekend
		+	+	chron. pyelonefritis	7 jr	
	+	+	+		21 jr	
			+	symptomen passagère, eind 1967 nog geen recidief	1 1/2 jr	
				sinds 6 jr rugklachten en myalgieën	1 jr	
+		+			2 jr	
				pectus excavatum	2 jr	
				diabetes insipidus, tuberculose	15 jr	
		+		R.A., pos. LE serologie	1 jr	
				syndroom van Sjögren		
				pectus excavatum	1 jr	
					1 jr	
					19 jr	
				renale tubulaire acidose	24 jr	
				pectus excavatum		
		+			1 jr	
		+			3 jr	
					3 jr	
				recidief bij allergische reactie op penicilline, lues III	1 jr	
				R.A.	4 jr	

Auteur	leeftijd en ge- slacht	localisatie van het eerste symptoom	uitwendig oor gehoor- of evenwichtsstoornis	neus	grote gewrichten	kleine perifere gewrichten	ribkraakbeen	wervelkolom
50. case 14	45 F		+	+	+	+		
51. Thould e.a. 1965	62 F	gewrichten			+	+	+	+
52. Lachapelle e.a. 1965	56 M	oorschelpen	+		+	+	+	+
53. Baerthold 1965	55 F	oorschelpen	+		+	+		+
54. Dolan e.a. 1966 case 1	55 F	neus	+	+				+
55. case 2	16 M	oorschelp	+		+	+	+	
56. Daly e.a. 1966	18 F	neus	+	+				
57. Thurston e.a. 1966	35 M	oorschelp	+		+	+	+	
58. Bellaiche 1966	20 F	neus	+		+	+	+	+
59. Riggs e.a. 1967	27 F	neus	+		+		+	
60. Self e.a. 1967	29 F	neus	+		+	+	+	+
61. Pearson e.a. 1967 case 2	22 M	ogen	+	+				+
62. Serre e.a. 1967	28 M	neus	+		+	+	+	+
63. Lamy e.a. 1967	2 M	larynx	+		+	+	+	+
64. Hewer 1967	46 F	gewrichten	+		+	+		
65. Villani 1967	3 M	gewrichten	+		+	+	+	
66. Manigand e.a. 1968	52 F	luchtwegen			+			
67. Barth en Berson 1968	58 M	oorschelpen	+			+	+	
68. Shinoda e.a. 1968	24 F	neus	+	+				+
69. Abrahamsen en Bergaust 1969	27 M	oorschelp	+		+	+		+
70.* Rosen e.a. 1969	27 F	neus	+		+	+	+	+
71. Spritzer e.a. 1969	53 M	gewrichten	+	+		+	+	+
72. Hainer en Hamilton 1969	57 M	oorschelpen	+					
73. W.P.	61 M	oorschelpen	+	+		+	+	+
74. A.B.	54 M	ogen	+	+	?	+	+	
75. E.B.-K.	48 F	oorschelp	+				+	
76. H.S.	60 M	oorschelp	+			+	+	+

lagere luchtwegen	tracheostomie * permanent	hart en/of grote vaten	ogen	koorts	Bijzonderheden	ziekte- duur bij publikatie	doodsoorzaak
+			+		Hashimoto thyreoïditis, myxoedeem, R.A. met spondylitis	1 jr	
+					Hashimoto thyreoïditis?	2 jr	respiratoire insufficiëntie
+			+	+		1 jr	
+	+				aanvankelijk ook arthralgieën	19 jr	respiratoire insufficiëntie
+	+		+	+		2 1/2 jr	
			+			21 jr	
+	+				granulomateuse massa subglottisch; plastiek	10 jr	
				+	arthralgie sinds 10 jr	5 jr	
+			+	+		8 jr	
				+	syndr. v. Raynaud, frequent „rhinitis”	7 jr	
+			+	+		5 jr	respiratoire insufficiëntie
		+	+		tweemaal recidief na bloedtransfusies; resectie v. aorta-aneurysma, klepprothese	5 jr	
			+	+	sinds 2 1/2 jr rugklachten	2 jr	
+					overgevoeligheidsreacties en exacerbatie na vaccinatie	5 jr	
-	+	*	+		CARA, verergerd sinds 5 jr	6 jr	
			+			12 jr	
						5 jr	
			+		R.A. sinds 18 jaar	10 mnd	
-	+		+		voorafgestaan door „common cold-like symptoms”	13 mnd	respiratoire insufficiëntie
			+	+	voorafgestaan door koortperiode	5 jr	
			+		gelijkijdige ileo-colitis. Chondritis passagère, laatste 1 1/2 jr	3 jr	ileitis
					geen versch. behalve episcleritis		
		+	+		reeds 16 jr tevoren iritis, later gedurende jaren recidiv. conjunctivitis	4 jr	
		+	+	+		1/2 jr	
			+	+	voorafgaande verergering van chron. astm. bronchitis	4 jr	respiratoire insufficiëntie
			+	+		4 jr	
			+	+	voorafgaande verergering van chron. astm. bronchitis	3 1/2 jr	
			+	+		2 1/2 jr	

	leeftijd en ge- slacht	localisatie van het eerste symptoom	uitwendig oor gehoors- of evenwichtsstoornis	neus	grote gewrichten	kleine, perifere gewrichten	ribkraakbeen	wervelkolom	larynx
77. J.W.	63 M	gewrichten	+	+	+	+			+
78.*R.K.	71 M	oorschelp	+	+	+	+			+
79.*J.v.d.K.	77M	ogen	+	+	+	+	+		
80.*U. de B.	52 M	gewrichten	+	+	+	+			
81.*R.P.	72 M	oorschelp	+						
82.*K. de L.	58 M	neus		+	+				

TABEL 8. *Verdeling naar leeftijd bij het begin van de ziekte en naar geslacht van 71 patiënten.*

Leeftijdsgroepen	mann.	vrouw.	totaal
0-9 jr.	3	1	4
10-19 jr.	5	1	6
20-29 jr.	5	9	14
30-39 jr.	7	4	11
40-49 jr.	0	10	10
50-59 jr.	5	12	17
60-69 jr.	5	2	7
70-79 jr.	0	1	1
onbekend	1		1
totaal	31	40	71

## 2. VOORAFGAANDE AANDOENINGEN, PRODROMI, INITIËLE SYMPTOMATOLOGIE

Uit vele beschrijvingen in de literatuur krijgt men de indruk, dat de eerste polychondritis symptomen zich abrupt en schijnbaar vanuit volle gezondheid manifesteren. Vaak wordt dit ook niet expliciet vermeld. Sommige uitvoerige en nauwkeurig genoteerde ziektegeschiedenissen maken echter melding van ver-

tracheostomie # permanent	hart en/of grote vaten	ogen koorts	Bijzonderheden	ziekte- duur bij publikatie	doodsoorzaak
+	+	+	voorafgaande luchtweginfectie, CARA	1 1/2 jr	
	+	+	symptomen gedurende 1 1/2 jr., daarna geen recidief	3 1/2 jr	decomp. cordis
	+	+	symptomen ged. 1 jr., passagère, geen resten	3 1/2 jr	sepsis
	+	+	symptomen ged. 3 mnd, geen recidief	1 jr	M. Wegener
		+	symptomen ged. 1/2 jr, daarna geen recidief	3 jr	onbekend
	+	+	symptomen ged. 14 mnd, daarna geen recidief; hardnekkige proctitis	3 1/2 jr	

schijnselen, die voorafgaan aan het ogenblik waarop de ziekte evident is geworden.

Ook bij drie van onze vijf patiënten was het ziektebegin niet exact te markeren. Sprekend over deze vroege verschijnselen moeten we onderscheid maken tussen drie mogelijkheden. Ten eerste kan er sprake zijn van een op zichzelf staande aandoening, b.v. een infectie. Ten tweede kunnen echte prodromi voorkomen en tenslotte is het mogelijk dat vroege symptomen het gevolg zijn van een reeds aanwezige, maar b.v. door zijn localisatie in dit stadium moeilijk herkenbare polychondritis. In een aantal gevallen wordt melding gemaakt van aandoeningen van infectieuze aard, die optraden korte tijd vóór wat redelijkerwijs beschouwd kon worden als de eerste polychondritis symptomen. Lang niet altijd is het infectieuze karakter van deze als zodanig genoemde vroege verschijnselen bewezen. Zij worden echter wel vaak vermeld en als men meerdere publikaties overziet, gaat hun aanwezigheid opvallen.

Seifert en Strobel (1961) beschreven de ziektegeschiedenis van een 49-jarige vrouw die, gelijktijdig met haar hele gezin, ziek werd met keelpijn, hoesten en koorts. Het gezin herstelde binnen enkele dagen, maar de vrouw bleef hoesten en hield temperatuurverhoging. Na vier weken ontstond een geleidelijk in hevigheid toenemende dyspnoe. Deze bleek te berusten op een stenoserend proces in de larynx en tenslotte ontwikkelde zich het klassieke beeld van een polychondritis recidivans. Bacteriologisch of virologisch onderzoek werd niet vermeld.

De patiënte van Jensen (1963) maakte drie maanden voor het optreden van de

eerste polychondritis symptomen (aan de oorschelpen) een influenza-achtige ziekte door, waarna zij moe bleef en recidiverende korte koortsepisoden hield, zonder verdere verschijnselen.

In het geval van Harders (1954) was er sprake van een „verkoudheid” met slikklachten, heesheid, hardnekkige hoest, halsklierzwellings, malaise en vermagering bij een 16-jarige jongen, bij wie na enkele maanden door een toenemende benauwdheid de aandoening van larynx- en tracheakraakbeen aan het licht kwam.

In frequentie en ernst toenemende luchtweginfecties, al dan niet bij een al langer bestaande chronische astmatische bronchitis, gedurende maanden tot jaren voorafgaand aan de polychondritis, worden vermeld door Gordon e.a. (1948), Wagemann (1960), Purcelli e.a. (1962), Kaye en Sones (1964 case 2) en Hewer (1967).

Wij zagen ditzelfde bij drie van onze patiënten (W.P., J.W. en W.S.). Urbasek en Simeckova (1961) beschreven een ziektebegin met rhinitis, heesheid, keelpijn en koorts, aanvankelijk verbeterend tijdens penicilline toediening. Als andere, voorafgaande en waarschijnlijk infectieuze aandoeningen worden genoemd angina tonsillaris (Altherr 1936), furunculose en impetigo (Lamy e.a. 1967) en rhinitis (Décaudin 1961).

Arthralgieën zonder arthritis verschijnselen en myalgieën zijn symptomen, die meer aan echte prodromi doen denken. Zij kunnen, over sterk in lengte wisselende perioden, aan het manifest worden van de polychondritis voorafgaan (Wagemann 1960, Purcelli e.a. 1962, Thurston en Curtis 1966). Moeheid, anorexie, onverklaarde subfebrile temperatuur worden meermalen vermeld. Onze patiënt H.S. klaagde al maanden over myalgieën, moeheid en lusteloosheid. Ook bij J.W. bestond al langer een opvallende algemene malaise en anorexie.

In sommige van bovenbeschreven situaties is het allerm minst uitgesloten dat deze vroeg optredende verschijnselen, met name de luchtweginfecties, al een gevolg zijn van de kraakbeen aandoening. Dit is soms zelfs zeer aannemelijk (Gordon 1948). De infecties zijn bovendien weinig gedocumenteerd en hun optreden is veelal alleen bekend uit bij anamnese verkregen gegevens. Eventuele prodromi

TABEL 9. *Localisatie van de eerste verschijnselen bij 59 patiënten. Dit gegeven is van 12 patiënten uit de serie van Kaye en Sones (1964) niet bekend.*

	aantal	%
oorschelp(en)	19	32
gewrichten	16	27
neuskraakbeen	11	19
ogen	5	8
larynx	5	8
lagere luchtwegen	2	4
ribkraakbeen	1	2
Totaal	59	100



hebben zeker geen kenmerkend karakter en zijn eveneens moeilijk te objectiveren.

We zijn niettemin uitvoeriger op deze aspecten ingegaan, omdat wij ze toch reëel achten. En vooral ook omdat (luchtweg-?) infecties voor het ontstaan van polychondritis recidivans belangrijk zouden kunnen zijn.

De eerste symptomen, waaraan de ziekte tenslotte herkend kan worden, zijn van uiteenlopende aard.

Dit geldt voor localisatie van de eerste ontstekingsverschijnselen, zoals tabel 3 laat zien, maar nog meer voor het hele samenstel van symptomen, dat aanvankelijk het karakter van de ziekte bepaalt.

In het algemeen kunnen, enigszins geschematiseerd, de volgende mogelijkheden worden onderscheiden.

1. Het begin is acuut en heftig, met ontstekingsverschijnselen op verschillende plaatsen, gelijktijdig of kort na elkaar, met koorts, algemene malaise en vaak spoedig te gronde gaan van het aangedane kraakbeen, waardoor deformaties en complicaties, vooral van de kant van de luchtwegen. Typische voorbeelden hiervan zijn beschreven door Alther (1936), Harders (1954), Urbaseck (1961). Wij zagen dit ook bij onze patiënt W.P.
2. Kortere durende ontstekingsverschijnselen, doorgaans op één plaats tegelijk en afgewisseld door symptoomvrije intervallen van weken tot maanden, recidiveren, maar veroorzaken vaak geen restafwijkingen. Het algemene welbevinden is minder gestoord. Men zou kunnen spreken van een subacuut begin. Overgang in een acuut ziektebeeld is steeds mogelijk. B.v. Jaksch-Wartenhorst (1924), Pearson e.a. (1960 case 2), Dolan e.a. (1966 case 1), 3 van onze patiënten, A.B., W.S. en J.W.
3. Een monosymptomatisch begin dat zich over jaren uitstrekt, met spaarzame recidieven in die eerste localisatie, en daarnaast langdurige klachtenvrije perioden. Veel later komt de ziekte in een actieve fase en doorgaans wordt pas dan de diagnose gesteld. Soms is hierbij het exacte begin van de aandoening retrospectief nauwelijks meer vast te stellen. Een dergelijk ziektebegin werd o.a. gezien door Bellaiche (1966), Kimura e.a. (1963), Kaye en Sones (1964 case 3, 7 en 8), Dolan e.a. (1966 case 2).

Nogmaals moet benadrukt worden dat deze indeling schematisch is en slechts een indruk geeft van de uiterste mogelijkheden, waartussen vloeiende overgangen bestaan. Het is niettemin toch zinvol om de initiële manifestaties op deze wijze te groeperen, omdat de verschillen zo groot zijn en bekendheid hiermee het stellen, of althans vermoeden, van de diagnose in een vroeg stadium mogelijk maakt.

Als we onze 71 patiënten naar bovengenoemde criteria verdelen, blijken er 24 (34%) een acuut begin te tonen, in 35 (49%) gevallen had dit een meer subacuut karakter, terwijl het aanvankelijk zeer geprotraheerde verloop 12 maal (17%) gezien werd. Bij vrijwel alle patiënten uit deze tweede en derde categorie werd de diagnose pas later gesteld, nadat de ziekte in een meer acuut stadium was gekomen. Het is overigens helemaal niet zeker dat een

dergelijke overgang altijd moet optreden. Dit wordt in hoofdstuk IV nader toegelicht.

### 3. SYMPTOMEN, GERANGSCHIKT NAAR LOCALISATIE

Polychondritis recidivans kan zich op vele plaatsen manifesteren. In tabel 10 wordt een overzicht gegeven van de frequentie waarmee de verschillende kraakbenige structuren en andere organen of orgaansystemen in deze groep patiënten aangedaan werden.

Alvorens het verdere verloop van de ziekte te bespreken, zullen we eerst aandacht schenken aan de symptomatologie in deze localisaties afzonderlijk.

TABEL 10. *Localisatie en frequentie van klinische verschijnselen bij 71 patiënten.*

Uitwendig oor	64	90%
eenzijdig	6	8%
dubbelzijdig	58	82%
Gehoer- of evenwichtsstoornis	31	44%
Neuskraakbeen	64	90%
Gewrichten i.h.a.	57	80%
Grote gewrichten	53	75%
Kleine gewrichten	47	66%
Ribkraakbeen	38	54%
Wervelkolom	5	7%
Luchtwegen i.h.a.	46	65%
Larynx	43	60%
Lagere luchtwegen	37	52%
Tracheostomie	19	27%
Hart en/of grote vaten	11	15%
Ogen	46	65%

#### a. HET GEHOORORGAAN

De aandoening en vooral de misvorming van de oorschelpen vormt het meest spectaculaire en daardoor het bekendste symptoom van de polychondritis recidivans. Als eerste verschijnsel van de ziekte was de ontsteking van het uitwendige oor bovendien het meest frequent. Hoewel de afwijkingen in ongeveer de helft van de gevallen éénzijdig begonnen, werd bij vrijwel allen vroeg of laat ook het andere oor aangedaan. Slechts 6 patiënten vormden hierop, ook na een observatieperiode van jaren, een uitzondering.

De ontstekingsverschijnselen manifesteren zich meestal acuut, in het verloop van uren. Soms gaan enkele dagen met vage pijn vooraf. Een duidelijk causaal moment als een trauma, temperatuurinvloed, of een voorafgaande locale bacteriële infectie, ontbreekt. De oorschelp is heftig pijnlijk en zelfs een lichte aanraking wordt niet verdragen, er op liggen is onmogelijk. Het oor wordt dik en neemt soms wanstaltige afmetingen aan. De normale profilering verdwijnt en de meatus acusticus externus kan door de zwelling geheel afgesloten worden. Tenslotte wordt in extreme gevallen de oorschelp tot een dikke min of meer

vlakke huidlap, donkerrood tot paars-violet van kleur, met soms nog wel herkenbare, eveneens sterk verdikte helix.

De huid is soms wat schilferend, voelt meestal zacht fluwelig en warm aan. De consistentie van het oor is week, sponsachtig. Karakteristiek is het normaal aanvoelende en uitzierende oorleltje, dat ook niet pijnlijk is. Uit de gehoorgang komt soms enig helder vocht.

Deze verschijnselen worden begrijpelijkerwijze nogal eens voor symptomen van een bacteriële ontsteking (b.v. erysipelas, „cellulitis”) gehouden, vooral als zij geïsoleerd optreden. Zij blijven vaak lange tijd bestaan, ondanks allerlei locale en algemene therapeutische maatregelen. Er komen spontane remissies en exacerbaties voor. Na enkele van dergelijke episoden ontstaan, na het afnemen van de acute verschijnselen, in het merendeel van de gevallen (55 van de 64) blijvende deformaties. Dit is voornamelijk afhankelijk van de mate waarin het kraakbeen tenslotte verloren gaat. De normale vast elastische consistentie van de oorschelp herstelt zich dan niet. Deze herkrijgt niet zijn normale reliëf, maar blijft plomp met vervlakking van fossae en incisuren en, soms nodulaire, verdikking van tragus, antitragus en helix, terwijl de huid vast met het onderliggende weefsel verbonden is. Door deze verdikking en door gedeeltelijke collaps van het eerste kraakbenige deel van de gehoorgang, kan de meatus acusticus externus vrijwel gesloten blijven.

Ook kan het oor atrofisch en slap worden. Het is dan gemakkelijk te vervormen en hangt naar voren (vgl. de afbeeldingen op blz. 13a.).

Het wordt in deze toestand wel eens vergeleken met de „bloemkool”-oren van bokkers, ontstaan door schrompeling na traumatische othematomen. In feite lijkt het hier nauwelijks op, de vormverandering na recidiverende chondritis is doorgaans egalier, betreft de hele oorschelp en berust op diffuus verlies van kraakbeen.

Op den duur kan een dergelijke slappe oorschelp weer meer stevigheid krijgen door toename van bindweefsel en mogelijk zelfs enige kraakbeen regeneratie. Soms zijn röntgenologisch calcificaties of botvorming aantoonbaar.

Behalve deze uitwendige verschijnselen aan de oorschelp kunnen nog andere afwijkingen aan het gehoororgaan gevonden worden. Zo kwam slechthorendheid voor in 31 gevallen. Bij stoornis in de geleiding zou deze kunnen worden toegeschreven aan afsluiting van de meatus acusticus externus, maar wanneer de gehoorgang wordt opgehouden, blijkt meestal de gehoorscherptheid weinig te verbeteren. Bovendien is gehoorverlies beschreven zonder afwijkingen aan het uitwendige oor (Kaye en Sones 1964). Slechthorendheid door aandoening van het middenoor wordt genoemd door Pearson e.a. (1960). Het is uit zijn beschrijving niet duidelijk waaruit het anatomisch substraat bestaat. Men kan denken aan een chondritis van het kraakbenig deel van de tuba Eustachii, waardoor deze wordt afgesloten (Manigand e.a. 1968). De typische klachten bij afsluiting van de trommelholte vindt men overigens niet vermeld en alleen Daly (1966) constateerde een afgesloten buis van Eustachius bij een matige dubbelzijdige geleidingsstoornis.

In 10 gevallen van gehoorvermindering, waarin nader onderzoek werd verricht, bleek deze te berusten op perceptieverlies, dat soms acuut ontstaat. Dit

ging bij 6 patiënten gepaard met het optreden van heftige draaiduizelingen, oorsuizen en braken. Soms kwam dit aanvalsgewijs voor (Pearson 1967). Evenwichtsstoornis van minder ernstige aard wordt herhaaldelijk vermeld. Jaksch-Wartenhorst (1923) noemt de aanwezigheid van een hinderlijke tinnitus. Een stoornis in het evenwicht kwam tenminste éénmaal geïsoleerd voor, d.w.z. zonder gehoorverlies (Golden 1963). Deze patiënte was echter tevoren behandeld met streptomycine (8 gr in 5 dagen) tijdens een periode met ernstig verminderde nierfunctie (Papavasiliou 1968). Een toxische beschadiging van de nervus octavus is in dit geval dus zeker niet uit te sluiten.

De interpretatie van de verschillende literatuurgegevens over slechthorendheid en evenwichtsstoornissen wordt bemoeilijkt door het ontbreken van adequate mededelingen over audiografisch en vestibulair onderzoek. Zo vindt men in vrijwel geen enkele ziektegeschiedenis van patiënten met stoornis in het evenwicht mededeling over het optreden van nystagmus, valrichting, proef van Romberg enz. Zelden wordt de registratie van een audiogram vermeld, een volledige beschrijving of afbeelding ontbreekt meestal. Bij 5 patiënten werd calorisch onderzoek verricht. Hierbij werd viermaal volledige onprikkelbaarheid van beide labyrinthen gevonden, eenmaal bestond een eenzijdig gelocaliseerde, matig verminderde prikkelbaarheid.

Over de aard en de localisatie van de binnenoorandoening is niets bekend. Tegen de achtergrond van de andere afwijkingen bij polychondritis ligt het voor de hand de stoornis te zoeken in die delen van het binnenoor, die een chemische verwantschap hebben met kraakbeen door de aanwezigheid van glycosaminoglycanen. Deze worden aangetroffen in verschillende delen van het binnenoor, vooral in de cupula, de otolithen membraan en de membrana tectoria (Beck 1965).

Bij twee van onze patiënten werden afwijkingen aan het gehoor gevonden. De slechthorendheid van W.P. nam in de eerste maanden van zijn ziekte geleidelijk toe. Het gehoorverlies was gemengd, toenemend voor de hoge frequenties. In de baszone was daarbij nog een geleidingscomponent, die te corrigeren was door het open houden van de gehoorgang (fig. 21).

De slechthorendheid aan het rechteroor van patiënt A.B. ontstond peracut, tijdens een kortdurende aanval van heftige draaiduizeligheid, met misselijkheid en braken. Een dergelijke aanval heeft zich niet weer herhaald. Op het audiogram\*) bleek rechts een perceptie verlies van ongeveer 80 db te bestaan, links was het gehoor normaal.

Een jaar later was het perceptie verlies rechts iets toegenomen. Links bestond nu ook enige perceptieve slechthorendheid, die door patiënt niet was opgemerkt en waarschijnlijk geleidelijk ontstond (fig. 22).

Bij calorisch vestibulair onderzoek waren beide labyrinthen normaal en symmetrisch prikkelbaar.

De aandoening van het binnenoor werd nu nader onderzocht met behulp van een S.I.S.I.-test (Short Increment Sensitivity Index) en een Tone-Decay-test. De S.I.S.I.-test was negatief, de Tone-Decay-test rechts duidelijk positief (geen geluidswaarneming meer na 30 seconden bij 2000 en bij 4000 Herz). Links

\*) Het audiologisch onderzoek bij patiënt A.B. werd verricht door collega M. Bierens de Haan te Zutphen.

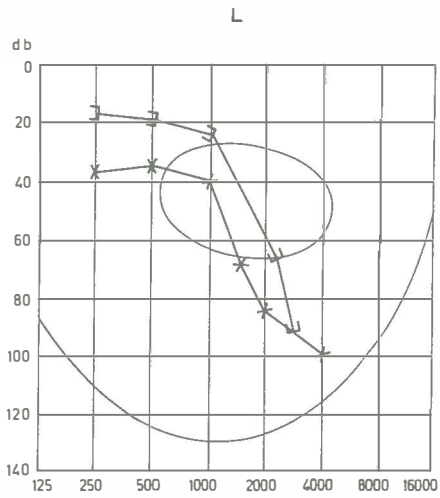
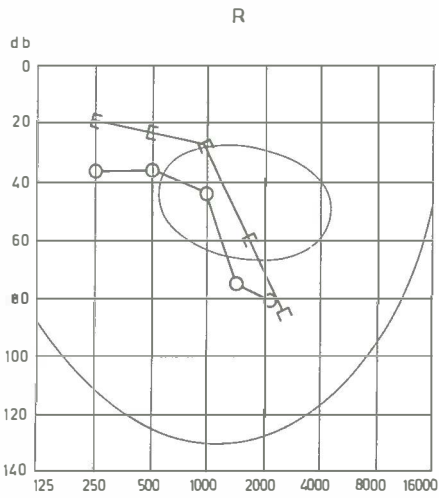
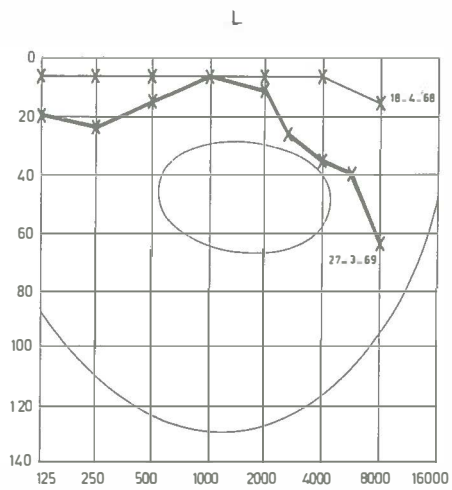
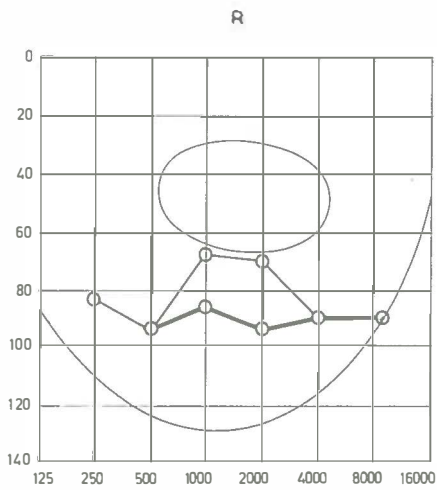


Fig. 21. Audiogram van pat. W.P.



luchtgeleiding = beengeleiding.

Fig. 21. Audiogrammen van pat. A.B.

was deze proef iets minder duidelijk positief (bij 6000 Herz verdween de toon na een minuut). Er was dus geen regressie aantoonbaar. Deze gegevens wijzen op een retro-cochleair gelegen afwijking, b.v. een beschadiging van de gehoorzenuw. Het staat uiteraard niet vast dat deze stoornissen bij patiënt A.B. met zijn polychondritis samenhangen. De bevindingen zijn in ieder geval niet in overeenstemming met de boven geformuleerde verwachting.

#### b. HET NEUSKRAAKBEEN

Het kraakbenig skelet van de uitwendige neus bestaat uit het neustussenschot kraakbeen, het gepaarde driehoekige kraakbeen waarin het neusbeen zich voortzet en het eveneens gepaarde tweebledige vleugelkraakbeen. Bovendien zijn er in het omgevende bindweefsel vaak nog kleine stukjes kraakbeen aanwezig.

Aandoening van de neuskraakbeenderen was bij deze patiënten even frequent als van de oorschelpen. De verschijnselen hebben vaak een soortgelijk verloop, met acuut beginnende pijn en zwelling van de neusvleugels, neusrug en septum, of van een van deze plaatsen afzonderlijk. Soms is er afscheiding van bloederig vocht. Epistaxis wordt genoemd door Kaye en Sones (1964). Ook hier komen exacerbaties en langdurige remissies voor, maar dikwijls is al na korte tijd een verslapping van de neuspunt het gevolg. Als ook het kraakbenige deel van het septum verdwijnt, zakt het voorste deel van de neusrug in en ontstaat, wat dan meestal genoemd wordt, een „zadelneus” (bij 60 van de 64 patiënten, bij wie het neuskraakbeen was aangedaan).

De term zadelneus, die in vrijwel alle publikaties over polychondritis recidivans wordt gebruikt, is eigenlijk niet geheel juist.

Van oudsher wordt onder een zadelneus verstaan het verdwijnen van het benige proximale deel van het septum nasi, waardoor het neusdak inzinkt en de neuspunt opwipt (trauma, lues congenita tarda, congenitale ectodermale dysplasieën). Dit is dus niet hetzelfde als de misvorming bij polychondritis. In het leerboek van Burger (1956) wordt bij ontbreken van het kraakbenig septum van een „lorgnet neus” gesproken. Een goede beschrijving is ook het onvertaalbare „nez en pied de marmite” (Degos e.a. 1961).

Dit inzakken van de neusrug gebeurde in een beduidend aantal van de gevallen (20) zonder duidelijke ontstekingsverschijnselen. Het kan bovendien snel verlopen, soms binnen enkele dagen. Patiënten zoeken dan nog wel eens verband met een doorgemaakt trauma. Omgekeerd kunnen ook zwelling, pijn en roodheid van de neusrug en neusvleugels langdurig en intermitterend aanwezig zijn, zonder dat dit tot het ontstaan van een zadelneus leidt.

Ook septum perforaties worden gezien (Serre en Simon 1967). Hardnekkige ontstekingsverschijnselen, resistent tegen locale therapie, waren soms aanleiding tot chirurgisch ingrijpen, b.v. onder de diagnose chronische sinusitis (Kaye en Sones 1964). Dit leidde steeds tot collaps van het septum en verergering van de misvorming. Wanneer de ontsteking tot rust is gekomen en een zadelvorm ontstaan is, kan deze een bemoeilijkte neusademhaling en bezwaren van cosmetische aard veroorzaken. Een plastische correctie van het septum

b.v. met behulp van silicone implantatie, behoort dan tot de mogelijkheden (Riggs en Wilson 1967).

#### C. RIBSKELET, STERNUM

Aanwijzingen voor chondritis van het ribkraakbeen werden gevonden in 38 gevallen. Hierbij zijn inbegrepen de bij pathologisch-anatomisch onderzoek geconstateerde afwijkingen, ook wanneer deze geen duidelijke klinische verschijnselen veroorzaakten.

Het meest frequente symptoom is spontane pijn en drukpijn op het sternum en aangrenzend kraakbeen van één of meerdere ribben. Dergelijke pijnklachten zijn soms zeer vluchtig. In een minderheid van de gevallen ontstaan zwellingen, hetzij als langwerpige spoelvormige verdikkingen van het gehele ribkraakbeen ofwel alleen op de costo-chondrale overgangplaatsen, hetgeen kan doen denken aan een „rachitische rozenkrans” (Jensen en Jensen 1967). Tenslotte kan het kraakbeen zeer week worden en grotendeels verdwijnen, waardoor de verbindingen tussen borstbeen en ribben abnormaal beweeglijk zijn (piano-toets fenomeen).

Het sternum ligt nu los en er bestaat zichtbare retractie bij inspiratie (Altherr 1936, Hilding 1952). Er is zo een instabiliteit van de thorax ontstaan, die mede een rol kan spelen bij het optreden van ademhalingsmoeilijkheden. Deze complicatie is echter zeldzaam.

Kaye en Sones (1964) vermelden bij drie van hun patiënten het bestaan van een pectus excavatum, zonder nader in te gaan op een eventuele relatie tot de overige symptomen.

Op de aanhechtingsplaatsen van het manubrium (Rogers en Lansbury 1955, Hewer 1967) en de processus xiphoideus (Serre en Simon 1967) aan het corpus sterni kunnen zich eveneens ontstekingsverschijnselen manifesteren, met als eventueel gevolg een abnormale beweeglijkheid van deze skeletdelen.

#### D. LARYNX, TRACHEA, BRONCHI

De localisatie van de polychondritis in het kraakbeen van de luchtwegen kan de oorzaak zijn van dramatische en soms fatale complicaties. In 13 van de 19 dodelijk verlopende gevallen was het overlijden direct gevolg van respiratoire insufficiëntie. Collaps van de luchtweg door verdwijnen van rigiditeit of continuïteit van het kraakbeen in de wand, maar ook obstructie door oedeem en granulatieweefsel en secundaire bacteriële infectie, speelden hierbij een rol. Kraakbeen, elastisch of hyalien, is aanwezig in de epiglottis, de verschillende delen van het larynxskelet, de hoefijzervormige, naar dorsaal open trachearingen en als onregelmatig over de wand verdeelde plaatjes vanaf de stambronchi tot op het niveau van bronchioli met een diameter van ongeveer 1 mm. Op oudere leeftijd kan het larynxkraakbeen voor een groot deel verbenen en komt ook in de lagere luchtwegen metaplastische botvorming voor.

In 46 gevallen waren de luchtwegen in het proces betrokken. Slechts driemaal bleef de ontsteking tot de trachea en bronchi beperkt, terwijl bij 9 patiënten uitsluitend afwijkingen in de larynx konden worden aangetoond. Voorbeelden hiervan zijn geïsoleerde aandoeningen van de epiglottis (Jaksch-Wartenhorst



1923), de arytenoïden (Davies en Kelsall 1961) en de crico-arytenoïd gewrichtjes (Megighian 1955). Het strottenhoofd kan pijnlijk zijn bij palpatie, de consistentie slapper dan normaal. Bij laryngoscopie wordt doorgaans roodheid van het slijmvlies en oedemateuze zwelling van het aangedane gebied waargenomen. Het oedeem kan in het losmazige bindweefsel zeer uitgebreid worden, zodat niet meer is vast te stellen vanwaar het proces uitgaat (pat. J.W.). De stenose kan ook worden veroorzaakt door overvloedige vorming van granulatie weefsel (Daly 1966). Wiedmann e.a. (1959) vonden een sterke vernauwing door ontsteking, oedeem en fibrose van trachea en bronchuswanden, die als gevolg van veel bot-nieuwvorming hard en rigide waren. Afhankelijk van de localisatie ontstaan stemverandering of heesheid, pijn bij het slikken, prikkelhoest, in- of expiratoire stridor en dyspnoe.

Indien het accent ligt op de aandoening van de lagere luchtwegen, kunnen de verschijnselen lijken op die van chronische astmatische bronchitis. We zagen al dat bij CARA patiënten gemakkelijk als een verergering van de bestaande toestand geïnterpreteerd kan worden en het is in dergelijke gevallen soms onmogelijk de juiste volgorde van gebeurtenissen te reconstrueren. Toenemende dyspnoe met verlengd expirium, hardnekkige prikkelhoest en recidiverende, therapie-resistente bronchusinfecties staan hier op de voorgrond. Klachten over een sensatie van obstructie in de trachea, soms ook slikklachten en een vol gevoel in de keel kunnen aanwezig zijn.

Een expiratoire trachea stridor, zonder piepende rhonchi bij auscultatie van de longen, zou een argument kunnen zijn voor een zuivere trachea collaps. Wij hebben dit bij polychondritis patiënten niet beschreven gevonden. Wanneer ook de bronchi zijn aangedaan is dit ook niet meer te verwachten. De stenose kan echter zeker ook tot een klein gebied van enkele centimeters beperkt blijven (Pearson e.a. 1960, case 2). Medicamenteuse beïnvloeding van de vitale capaciteit en expiratoire seconde capaciteit vormde bij onze patiënt W.P. onder meer een aanwijzing, dat ook bronchospastische factoren een rol speelden. De dyspnoe kan extreem zijn, soms aanvalsgewijs optredend en correlerend met bronchusinfecties.

Hoesten en vooral ophoesten van sputum is moeilijk en verergert de dyspnoe. Dit kan leiden tot acute asfyxie.

De vernauwing van trachea en hoofdbronchi kan door middel van röntgenologisch onderzoek worden vastgesteld. Men dient zich te realiseren dat ook normale luchtwegen in verschillende fasen van de ademhaling kaliberwisselingen kunnen tonen. Het is een reeds lang bekende waarneming (o.a. Huizinga 1937) dat de diameter van de bronchi op het hoogtepunt van een krachtige expiratie aanzienlijk kleiner is dan bij de inspiratie.

Dekker (1958) toonde aan hoe tijdens zgn. „willekeurig piepend” uitademen van normalen en bij astmatici ook tijdens aanvallen, vooral de grotere centrale luchtwegen sterk vernauwden. Deze vernauwing betreft de sagittale diameter met invaginatie van de achterwand, maar ook de transversale, waarbij de kraakbeenspanen naar binnen worden gedrukt. Als belangrijkste oorzaak voor deze vormveranderingen van de grote luchtwegen beschouwt men de verhoging van de intrathoracale druk tijdens de uitademing. Bij chronische obstructieve longaandoeningen kan de pars membranacea van de achterwand van trachea en grote bronchi zeer slap worden (Herzog 1954). Ook dit geeft



aanleiding tot een ernstige expiratore trachea stenose, door invaginatie van deze slappe wand.

Bij verslapping van de tracheawand door verdwijnen van de kraakbeenringen is de richting van de grootste expiratore vernauwing niet te voorspellen. Röntgenopnamen moeten derhalve in meerdere richtingen gemaakt worden, tijdens verschillende fasen van de ademhaling. Röntgen-cinematografisch onderzoek kan deze afwijkingen nog fraaier zichtbaar maken.

Bij bronchoscopie wordt een oedemateuse, gemakkelijk bloedende mucosa gezien, met vernauwing van het lumen door verdikking van de wand. De stenose, toenemend tijdens de expiratie, is vaak min of meer concentrisch. Maar de vernauwing kan ook in één richting overheersen (Diébold e.a. 1966). Ook door de sterke verdikking van de wand laat dit beeld zich onderscheiden van een invaginatie van een slappe pars membranacea. Directe laryngoscopie of bronchoscopie zijn hier overigens niet zonder risico. Enkele malen trad hierbij een acute verergering van de obstructie op, door toename van oedemateuse zwelling, die noodzaakte tot een tracheostomie. (Harders 1954, Kaye en Sones 1964, case 2).

Dergelijke plotselinge verergeringen van de dyspnoe, die dwingen tot acute ingrepen als intubatie of tracheostomie, komen ook spontaan voor. De verstikkingsverschijnselen kunnen zo abrupt optreden, dat men met interventie te laat komt (Harwood 1958).

Als bijkomende en mogelijk complicerende factor moet nog genoemd worden een instabiele thorax door verdwenen ribkraakbeen (Altherr 1936, Hilding 1952), die de ademhalingsmoeilijkheden kan vergroten.

Verder zag Harders (1954) een recidiverende spontane pneumothorax ontstaan bij een jongen van 16 jaar met ernstige aandoening van de luchtwegen.

Tracheostomie werd bij 19 patiënten verricht en slechts vijf maal kon het stomalater weer worden gesloten.

Het is duidelijk dat het meeste succes van deze ingreep verwacht kan worden bij hoog gelocaliseerde obstructies. Vijf patiënten overleden binnen enkele uren tot dagen na het aanleggen van een tracheostoma wegens toenemende respiratoire insufficiëntie, ondanks pogingen tot mechanische ventilatie. Bij obductie bleek bij alle vijf een extreme vernauwing van de trachea en bronchi te bestaan. Tracheostomie kan niettemin ook bij ernstige verslapping van de lagere luchtwegen van groot belang zijn. Van de negen patiënten met een permanent stoma, dat bij sommigen ten tijde van de publikatie al enkele jaren bestond, waren er zeker zeven met een verslapping of vernauwing van de lagere luchtwegen. De vrijwel altijd aanwezige infectie en de produktie van veel taai, mucopurulent sputum, dragen in belangrijke mate bij tot het tekortschieten van de ventilatie. Dit sputum kan door de expiratore collaps zeer moeilijk worden opgehoest. Een intensief bronchustolet is in een dergelijke situatie een levensreddende maatregel, die soms alleen door middel van een tracheostomie uitvoerbaar is. Intubereren via de larynx kan bij deze patiënten op ernstige moeilijkheden stuiten (Purcelli e.a. 1962).

#### e. GEWRICHTEN

Gewrichtsaandoening in een of andere vorm komt bij polychondritis recidivans

zeer frequent voor (zie tabel 10), maar de symptomatologie wisselt sterk van geval tot geval.

Arthralgieën zonder objectieve afwijkingen werden al genoemd als prodromale verschijnselen en ze komen een enkele maal ook later voor. Vaker zijn het echter acute arthritis symptomen die in het verloop van de ziekte optreden. Zij nemen doorgaans in het gehele complex van verschijnselen een bescheiden plaats in, blijven beperkt tot enkele gewrichten en dragen een min of meer vluchtig karakter. Het meest frequent zijn gewrichtsontstekingen, op een of meer plaatsen tegelijk, vooral gekenmerkt door pijn en enige zwelling van het periarticulaire weefsel met roodheid van de huid, maar zonder heftige verschijnselen. Zij kunnen enkele malen recidiveren en weer verdwijnen, zonder resten.

In enkele gevallen volgden recidieven op steeds andere plaatsen elkaar snel op zodat het beeld deed denken aan een acuut reuma (Desclaux 1939, Bellaiche 1966).

Soms staan de gewrichtssymptomen meer op de voorgrond en zijn zij langduriger. Dan kunnen ook blijvende deformaties ontstaan en is het beeld niet meer van reumatoïde arthritis te onderscheiden.

Deformaties bestaan vooral uit periarticulaire weke delen zwelling; zelden zag men dislocaties (Hilding 1952, Rogers en Lansbury 1955), ankylose (Lamy e.a. 1967) of contracturen (Gordon e.a. 1948). Spieratrofie kan een begeleidend verschijnsel zijn. De huid boven de aangedane gewrichten toont soms hyperpigmentatie (Bean e.a. 1958, Arundell en Haserick 1960, Golden 1963).

TABEL II. *Indeling van 64 patiënten naar de ernst van hun gewrichtsaandoening. In 7 gevallen werd dit onvoldoende beschreven.*

	aantal	%
geen gewrichtsverschijnselen	14	22
arthralgie of lichte, vluchtige arthritis verschijnselen	10	16
passagère arthritis symptomen zonder blijvende afwijkingen	22	34
idem, met blijvende afwijkingen	12	19
(waarschijnlijk) reumatoïde arthritis	6	9

Volgens Kaye en Sones worden de kleinere perifere gewrichten vaker aangedaan. In een grotere serie blijkt dit voor grotere en kleinere gewrichten echter ongeveer gelijk (tabel 10).

Ook werd aandoening beschreven van temporo-mandibulaire (Thurston en Curtis 1966), sterno-claviculaire (Hilding 1952, Harders 1954, Coste e.a. 1961, Thurston en Curtis 1966) en crico-arytenoïd gewrichten (Megighian 1955). Asymmetrie in localisatie van de arthritis is een opvallende bijzonderheid. Ook treft het, dat men zelden klachten van stijfheid na inactiviteit in de aangedane gewrichten vermeld vindt.

Bij onze eigen patiënten stonden gewrichtsklachten niet op de voorgrond, hoewel ze wel bij alle vijf kortere of langere tijd aanwezig waren, en bij twee (W.P. en J.W.) ook tot röntgenologische afwijkingen leidden. Het duidelijkst waren de arthritis verschijnselen bij W.P., bij wie ze, enigszins tegen de ver-

wachting in, optraden terwijl de overige ziekteverschijnselen tijdens de toediening van corticosteroïden verbeterden. De arthritis was overigens passagère en verdween restloos; opmerkelijk was de verbetering van het röntgenologisch beeld.

Röntgenologisch aantoonbare veranderingen aan de gewrichten zijn meestal alleen aanwezig in gevallen met duidelijke en langdurige arthritis verschijnselen, maar zij blijven doorgaans beperkt.

Versmalling van gewrichtsspleten kan de enige afwijking zijn. Kaye en Sones (1964) achten dit, in samenhang met het ontbreken van veranderingen in het aangrenzende bot, karakteristiek. Andere auteurs maken melding van botatrofie in de nabijheid van aangedane gewrichten. Ook onregelmatige vlekkelijke demineralisatie wordt genoemd (Gordon e.a. 1948), hetgeen ook bij W.P. en J.W. opviel. Periostale reacties (Bean e.a. 1958, Pearson e.a. 1960), subarticulaire erosies (Harwood 1958) en botdestructie (Jaksch-Wartenhorst 1923, Gordon e.a. 1948, Pearson e.a. 1960) worden in verschillende graad en uitgebreidheid beschreven. Ook benige ankylose komt voor (Lamy e.a. 1967). Grove botdestructie is zeldzaam (Rogers en Lansbury 1955); zelfs bij ernstige discolaties van de metatarso- en metacarpo-falangeale gewrichten (Hilding 1952) werden, behalve osteoporose, geen afwijkingen aan het bot gezien. Klinisch duidelijke arthritis zonder positieve röntgenologische bevindingen komt eveneens voor (Thould e.a. 1965, Thurston en Curtis 1966, Bellaiche 1966).

Samenvattend kan men zeggen dat de röntgenologische veranderingen aan de gewrichten bij polychondritis recidivans doorgaans gering zijn en vaak alleen bestaan uit versmalling van gewrichtsspleten, maar dat het beeld in een aantal gevallen, waarin de arthritis ook klinisch een ernstiger verloop heeft, niet te onderscheiden is van reumatoïde arthritis.

Ook op klinische gronden kan het soms moeilijk zijn het gewrichtslijden bij polychondritis recidivans af te grenzen van de reumatoïde arthritis. In zes gevallen was deze laatste diagnose reeds gesteld voordat verschijnselen van polychondritis recidivans optraden (Megighian 1955, Rogers en Lansbury 1955, Kaye en Sones 1964, Barth en Berson 1968).

Drie patiënten van Kaye (case 4, 13 en 14) voldeden aan de door de American Rheumatism Association (1959, McEwen 1966) opgestelde criteria voor de diagnose reumatoïde arthritis. Rogers beschreef een patiënte met sinds vier jaar bekende arthritis mutilans. Hierbij treedt misvorming op, vooral van de handen („main en lorgnette”), door sublaxaties met grove botdestructie. Dit kan voorkomen bij verschillende vormen van arthritis (Sokolof 1966). In dit geval manifesteerden zich polychondritis symptomen gelijktijdig met een recidief van acute arthritis verschijnselen. Hoewel Rogers uiteindelijk van mening was dat hier geen reumatoïde arthritis bestond, is dit uit zijn beschrijving zeker niet uit te sluiten. Ook de patiënte van Megighian zou typische verschijnselen van een ernstige reumatoïde arthritis gehad hebben, voorafgaand aan de polychondritis symptomen. De patiënt van Barth en Berson tenslotte, had een bewezen seropositieve reumatoïde arthritis gedurende 18 jaar. Het is dus wel waarschijnlijk dat beide aandoeningen gelijktijdig kunnen voorkomen. Dit

blijven echter uitzonderingen en in de grote meerderheid van de gevallen moet alleen al op klinische gronden een duidelijk onderscheid tussen polychondritis recidivans met arthritis verschijnselen enerzijds en reumatoïde arthritis anderzijds, gehandhaafd blijven.

Polychondritis recidivans dient dan ook bij de „exclusions”, zoals die zijn geformuleerd in de A.R.A.-criteria voor de diagnose reumatoïde arthritis, te worden opgenomen.

Tenslotte noemen wij nog eens een aantal kenmerken waarin de arthritis bij polychondritis in het merendeel van de gevallen van reumatoïde arthritis verschilt:

- het vaak vluchtige karakter van de verschijnselen en het bestaan van langdurige klachtenvrije en symptoomloze perioden.
- de soms opvallend milde symptomen en relatief geringe klachten bij klinisch duidelijke arthritis.
- het ontbreken van de voor R.A. karakteristieke stijfheid na inactiviteit.
- de tendens tot asymmetrie van de gewrichtsaandoening.
- het ontbreken van subcutane noduli.
- de geringe röntgenologische afwijkingen.
- de negatieve serologische reuma reacties.

#### f. WERVELKOLOM, SYMFYSE

Behalve op intervertebrale en costovertebrale gewrichtsvlakken, bevindt zich aan de wervelkolom nog kraakbeen in de tussenwervelschijven. Deze zijn door middel van een dunne laag hyalien kraakbeen met de wervellichamen verbonden. Zij bestaan voor het grootste deel uit bindweefsel, waartussen fibreus kraakbeen, dat vooral aanwezig is in de nucleus pulposus. Deze kraakbeensoort wordt, behalve in de tussenwervelschijven, ook gevonden in andere synchondrosen, zoals de symfyse. Voorts in sommige ligamenten (o.a. ligamentum teres femoris) en als bestanddeel van grote pezen bij hun insertie aan bot, in gedeelten van menisci en tenslotte in de rand van het trommelvlies.

Aandoening van de tussenwervelschijven kon slechts in enkele gevallen objectief, d.w.z. bij pathologisch-anatomisch onderzoek, worden aangetoond (Harwood 1958, Diebold e.a. 1966, Thould e.a. 1965).

Symptomen bleven beperkt tot pijn, obductie bracht de afwijkingen aan het licht. Er waren geen verschijnselen van spondylolisthesis of prolaps van de nucleus pulposus.

Thould e.a. (1965) vonden bij obductie zelfs uitgebreide afwijkingen aan de cervicale en in mindere mate ook aan de thoracale en lumbale tussenwervelschijven, zonder dat zij melding maken van enige rugklacht bij hun patiënte, die zij gedurende bijna een jaar observeerden. Pijn in de rug, thoracaal of lumbaal, zonder uitstraling, is echter soms een zeer hardnekkige klacht (Spritzer e.a. 1969). Het wisselende karakter en het samengaan met andere verschijnselen suggereren in dergelijke gevallen een verband met de polychondritis (Serre en Simon 1967, Abrahamsen 1969).

Pearson e.a. (1960) noemden een patiënt (case 4) met een morbus Bechterew, die na 16 jaar polychondritis symptomen kreeg. Details werden niet vermeld. Chondritis van de symfyse wordt wel als mogelijkheid genoemd (Hewer 1967), maar wij vonden dit nergens duidelijk beschreven.

Bober en Czarniecki (1955) en Marshall en le Roux (1964) vermeldten aanvallen van pijn in het perineum, maar deelden niets mee over objectieve symptomen. De laatste auteurs beschreven eveneens het optreden van recidiverende hevige pijnklachten in het lumbosacrale gebied en op de aanhechtingsplaatsen van verschillende spieren, speciaal de adductoren van de bovenbenen. In dit geval ontstonden vrijwel gelijktijdig polychondritis verschijnselen. Pathologisch-anatomisch onderzoek kon niet worden verricht. Het bewijs van een aandoening van fibreus kraakbeen is dus ook hier niet te leveren.

#### g. OGEN

Van de niet onmiddellijk met kraakbeen in verband te brengen afwijkingen bij polychondritis recidivans zijn de oogaandoeningen veruit het meest frequent. Zij werden gezien bij 46 van de 71 patiënten en waren zeer uiteenlopend van aard (tabel 12).

Verslag van ophthalmologisch onderzoek is echter schaars. Dat enige reserve bij de beoordeling van de gepubliceerde gegevens niet misplaatst is blijkt ook uit enkele ziektegeschiedenissen, die meermalen door verschillende auteurs werden gepubliceerd. Zo noemen Kaye en Sones (1964) het optreden van een unilaterale exophthalmus bij een van hun patiënten (case 8). In een latere publikatie wordt van oogheelkundige zijde het bestaan van een exophthalmus in dit geval met nadruk ontkend (Rucker en Ferguson 1965). Geen van beide artikelen vermeldt overigens enig detail van het onderzoek.

Bijdragen in de oogheelkundige literatuur over oogaandoeningen bij polychondritis recidivans zijn zeldzaam (Decaudin 1960, Anderson 1967, Villani 1967, Barth en Berson 1968).

TABEL 12. *Aard en frequentie van oogaandoeningen bij 45 patiënten met polychondritis recidivans. Een patiënt (Bellaiche 1966) toonde wel unilaterale ontstekingsverschijnselen, maar een exacte diagnose werd niet gesteld. 25 patiënten hadden geen oogafwijkingen.*

Conjunctivitis	16
Episcleritis	23
Scleritis	14
Iritis	9
Iridocyclitis	7
Keratitis	7
Keratitis met cornea perforatie	1
Keratoconjunctivitis sicca	2
Chorioretinitis	3
Neuritis optica	2
Cataract	4
Exophthalmus	4
Oogspier parese	3

Al zijn dus de in tabel 12 samengevatte diagnoses misschien niet volledig betrouwbaar, de conclusie dat bij polychondritis recidivans veelsoortige oogandoeningen voor kunnen komen is toch gerechtvaardigd.

De activiteit van de oogafwijkingen gaat doorgaans in grote lijnen parallel aan die van de kraakbeenaandoening. Wel recidiveren de oogsymptomen vaak het eerst, b.v. wanneer men de dosering corticosteroïden tracht te verminderen.

Episcleritis en scleritis zijn het meest frequent en vaak buitengewoon hardnekkig. Men krijgt de indruk dat de meeste gevallen van keratitis ontstaan zijn in aansluiting aan een scleritis. Eenmaal werd een keratitis punctata gezien (Harwood 1958). Barth en Berson (1968) beschrijven een man met een polychondritis recidivans en reumatoïde arthritis bij wie keratitis leidde tot cornea perforatie en panophthalmitis, en bij wie kort na elkaar beide ogen geëvisceerd moesten worden.

Er zijn drie gevallen bekend van een polychondritis recidivans met verschijnselen van het syndroom van Sjögren, waarvan twee met een keratoconjunctivitis sicca (Rogers en Lansbury 1955, Kaye en Sones 1964 case 4), en één (Coste e.a. 1961) bij wie ten tijde van het onderzoek geen laesies van de cornea konden worden aangetoond.

Ook conjunctivitis wordt vaak vermeld. Een enkele maal gaat deze gepaard met een opvallend oedeem van de oogleden.

Iritis en iridocyclitis zijn eveneens niet zeldzaam en kunnen een belangrijke bedreiging vormen voor de visus. Bij de patiënt van Hilding (1952) ontstond blindheid, waarschijnlijk mede tengevolge van een verwaarloosde dubbelzijdige iridocyclitis. Hier ontwikkelden zich ook cataracten. Na lensextractie links bleek een retrolentale fibreuze membraan te bestaan. De visus bleef vrijwel nihil. Andere, het gezichtsvermogen bedreigende aandoeningen zijn neuritis optica en chorioretinitis. Over beide gevallen van neuritis optica (Tronczynska 1961, Kaye en Sones 1964 case 10) is geen nadere informatie voorhanden.

Chorioretinitishaarden werden waargenomen door Villani (1967), Kaye en Sones (1964 case 9) en Abrahamsen (1969).

Volgens Dolan e.a. (1966) komen cataracten vaker voor, dan op grond van hun frequentie in de bevolking verwacht mag worden. Zij baseren deze uitspraak op 5 gevallen in een serie van 51 patiënten, maar in de door hen aangehaalde literatuur wordt een duidelijk cataract slechts drie maal beschreven. Wij zagen bij één patiënt een cataract ontstaan (W.P.). Deze cataracten traden op in ogen, die tevoren ernstige afwijkingen (scleritis of iridocyclitis) hadden getoond, welke echter bij drie van de vier patiënten tot rust waren gekomen. Hun leeftijden bedroegen 34, 61, 63 en 68 jaar. Bij W.P. bestond een cataracta senilis en er is geen aanwijzing dat dit bij de anderen niet het geval was, mogelijk met uitzondering van de 34-jarige patiënte van Gordon (1948).

Exophthalmus werd tenminste eenmaal goed gedocumenteerd. (Rucker en Ferguson 1965 over case 1 van Kaye en Sones). Een linkszijdige protrusio bulbi (5 mm) met pijn, wazig zien, en diplopie vormden hier de aanvangssymptomen van de ziekte. Er bestond een aanvankelijk partiële, later complete paralyse van de musculus rectus lateralis. Ontstekingsverschijnselen ontbraken. Deze symptomen gingen spontaan terug, maar werden korte tijd later gevolgd door soortgelijke manifestaties aan het rechter oog. Onder therapie met corticoste-

roïden verdwenen alle verschijnselen. Latere manifestaties van polychondritis gingen telkens weer gepaard met bilaterale retro-orbitale pijnklachten maar exophthalmus werd niet meer gezien.

Twee van onze patiënten toonden eveneens een exophthalmus. Bij de eerste (A.B.) duurde dit slechts kort, bij de tweede (J.W.) trad het op samen met een oedemateuze zwelling van de hele rechter halshelft en ten dele ook van het gezicht.

De oorzaak van dit merkwaardige symptoom is niet duidelijk. Verschijnselen van een bacteriële ontsteking waren er niet. Intermitterend oedeem van het retrobulbaire weefsel is mogelijk, maar een verklaring ontbreekt. De orbita bevat ook geen kraakbeen, maar mogelijk wel glycosaminoglycanen, die in het retro-orbitale weefsel bij maligne exophthalmus zelfs in grote hoeveelheid gevonden worden (Wegelius e.a. 1957). Bij patiënt J.W. werd het bestaan van retrobulbair oedeem sterk gesuggereerd door de aanwezigheid van oedeem in de omgeving van het oog en het gelijktijdige snelle verdwijnen van dit oedeem en van de exophthalmus na prednisolon toediening. De oogspierparese (m. rectus lateralis) werd door Rucker en Ferguson (1965) beschouwd als een gevolg van beschadiging (ontsteking?) van de n. abducens. Dat een zenuwbeschadiging waarschijnlijker was dan een aandoening van de betreffende oogspier zelf, meenden zij te kunnen opmaken uit de intacte functie van de overige uitwendige oogspieren. Bij J.W. bestond ook een parese van de musculus rectus lateralis dexter, die met het teruggaan van de protrusio bulbi in korte tijd weer verdween.

#### HART EN VATEN

Er zijn nu duidelijke aanwijzingen dat cardio-vasculaire afwijkingen een deel van het ziektebeeld kunnen vormen.

In tabel 13 wordt een overzicht gegeven van de tot heden waargenomen aandoeningen en hun frequentie.

TABEL 13. *Aard en frequentie van cardio-vasculaire afwijkingen, waargenomen bij 11 van 71 patiënten met polychondritis recidivans.*

Aorta insufficiëntie	6
Mitraal insufficiëntie	1
Myocarditis (ECG)	5
Pericarditis	1
Aorta aneurysma	2
Aneurysma van de arteria radialis	1

Desclaux beschreef al in 1939 de klinische symptomen van mitraal- en aorta-insufficiëntie bij een patiënt met alle verschijnselen van een polychondritis recidivans. Hij trachtte het gehele beeld te verklaren als een vorm van acuut reuma, waarvoor overigens geen overtuigende aanwijzingen waren. Pathologisch-anatomisch onderzoek werd hier niet verricht.

Strobel en Seifert (1961), Baum (1962), Kimura (1963) en Yamazaki (1965) legden wel verband tussen de door hen waargenomen combinatie van poly-



chondritis en klepafwijkingen. Vooral Pearson e.a. (1967) hebben argumenten aangevoerd voor de opvatting dat hier geen sprake is van een coïncidentie. Bij één van hun in 1960 beschreven patiënten, ontwikkelde zich in 1961 in korte tijd een ernstige decompensatio cordis, die bleek te berusten op een aorta insufficiëntie, waarvoor tevoren nooit aanwijzingen waren gevonden. Bij operatie in 1964 waren de kleppen normaal, maar de aortaring en de eerste 1,5 cm van de aorta ascendens bleken sterk gedilateerd en dunwandig. De ring werd vernauwd en er werd een valvuloplastiek verricht.

Bij een tweede patiënt, een man van 26 jaar, die sinds 1962 onmiskenbare verschijnselen van polychondritis recidivans had, vond men in 1966 een aneurysma van de aorta ascendens en eveneens een slappe verwijde aortaring met insufficiëntie van de overigens gave kleppen. Hier werd een Starrklep en een teflon vaat-prothese ingebracht. De manifestaties van deze klinisch zeer ernstige aorta-insufficiëntie waren in 1964 in enkele maanden ontstaan.

Pearson vermeldt nog twee andere gevallen, die niet in detail gepubliceerd zijn, waarvan een met een aneurysma van de aorta ascendens en dilatatie van de anulus aortae en mitralis en een ander met alleen een aorta insufficiëntie. Al deze patiënten waren jonger dan 40 jaar. Hainer en Hamilton (1969) zagen een aorta insufficiëntie acuut ontstaan, waarbij bij angiografie ook nog een aneurysma dissecans aanwezig bleek te zijn.

Het mag waarschijnlijk geacht worden, dat verband bestaat tussen deze afwijkingen en de polychondritis recidivans. Dilataties van de aortaring en aneurysmata worden ook gezien bij het syndroom van Marfan en van Ehlers-Danlos, bij sommige mucopolysaccharidosen en bij lues, maar hiervoor bestond bij deze patiënten geen enkele aanwijzing. Ook de bevindingen bij histologisch onderzoek pleitten voor een andere etiologie (Pearson e.a. 1967).

Zo dit verband inderdaad reëel is, mag men verwachten soortgelijke cardiovasculaire complicaties vaker te vinden. Bovendien is het aannemelijk dat ook andere afwijkingen zullen worden gezien, waarbij vooral gedacht kan worden aan aneurysmata van de sinus valsalvae en aandoening van andere grote vaten. Voorbeelden van dit laatste zijn een aneurysma van de arteria radialis (Baum 1962) en van de arteria subclavia (Barjon, geciteerd door Manigand e.a. 1968). Klatskin en Katzenstein (1958), Arundell en Haserick (1960), Dolan e.a. (1966 case 1 en 2) en Spritzer e.a. (1969) vermelden het voorkomen van systolische souffles van verschillende intensiteit en op verschillende plaatsen boven het hart. Nadere gegevens hierover ontbreken, alleen de patiënte van Klatskin werd geobduceerd, maar over een klepvitium wordt in deze publikatie niet gesproken. Self e.a. (1967) troffen, bij obductie van een patiënte met polychondritis recidivans, in de aortawand gebieden aan met cysteuze media necrose. Zij gaven geen verdere details. Drie van de zes patiënten van Anderson (1967) hadden een aneurysma van de thoracale of abdominale aorta, of van een intracerebrale arterie.

De interpretatie van al deze mededelingen is onzeker bij gebrek aan gedetailleerde beschrijving van klinisch en pathologisch-anatomisch onderzoek. Over de werkelijke frequentie van hartklep- en vaatwand afwijkingen is op grond van deze gegevens dan ook moeilijk iets te zeggen.

Afwijkingen in het elektrocardiogram, toegeschreven aan myocarditis, worden

vijf maal vermeld (Gordon e.a. 1948, Harders 1954, Strobel en Seifert 1961, Urbasek en Simeckova 1961, Hainer en Hamilton 1969). Strobel en Seifert zagen geleidingsstoornissen in de vorm van Wenckebachse perioden en vonden bij obductie een lichte mate van interstitiële myocardfibrose. De elektrocardiografische afwijkingen, wijzend op een myocarditis, bij de patiënte van Urbasek waren alleen aanwezig in het verloop van de eerste acute en heftige fase van de polychondritis. Bij obductie, zes maanden later, toonde het myocard microscopisch geen bijzonderheden (Urbasek 1968).

Tachycardie in een frequentie van 120-140 per minuut, hoger dan op grond van temperatuurverhoging of om andere redenen verwacht kon worden, is een relatief vaak vermelde bevinding. Dit trad op tijdens acute exacerbaties van de polychondritis. Het elektrocardiogram toonde zonder uitzondering een sinusritme. Hoewel het mogelijk is dat ook dit verschijnsel op myocard beschadiging berust, is hiervoor geen bewijs voorhanden. Waar in deze gevallen microscopisch onderzoek van het myocard kon worden verricht, werden geen afwijkingen gevonden, behalve bij de door Altherr (1936) gepubliceerde obductie bevindingen (granulomateuze infiltraatjes en enkele miliaire tuberkels).

Pericarditis, zoals wij zagen bij patiënt J.W., is niet eerder beschreven. Een oorzaak werd er niet voor gevonden. Naar een eventueel verband met de polychondritis kan men slechts gissen, hoewel dit in de gegeven situatie wel voor de hand lag.

#### h. ANDERE ORGANEN

Aandoeningen van andere organen vindt men incidenteel vermeld. Enkele malen is er sprake van een gestoorde leverfunctie. Zo vonden Dolan e.a. (1966) een gestoorde broomsulfhaleïne retentie bij twee patiënten. Biopsie toonde bij één van hen een vetlever. Er bestond een licht gestoorde glucose belastings-curve. In andere gevallen werden bij obductie slechts tekenen van leverstuwung gevonden.

Wij namen bij drie patiënten (W.P., A.B. en J.W.) leverfunctiestoornissen waar, voornamelijk in de vorm van een gestoorde broomsulfhaleïne retentie. Bij W.P. en J.W. bestond dit alleen in de acute fase van hun ziekte en een stuwung op basis van een kortdurende (door ons overigens niet vastgestelde) rechts decompensatie is als oorzaak niet zeker uit te sluiten. Bij A.B. bleven de afwijkingen wat langer aanwezig; het leverpunctaat toonde microscopisch geen afwijkingen.

Nierfunctiestoornissen zouden sporadisch voorkomen. Golden (1963) beschreef een ernstige, ten dele passagère nierinsufficiëntie tijdens een fase met acute polychondritis verschijnselen. Bij nierbiopsie werden afwijkingen gezien, die geduid werden als een chronische pyelonefritis. Hij noemde de mogelijkheid van een vasculitis. Latere gegevens over deze patiënt (Papavasiliou 1968) vermeldden echter alleen matig verdikte arteriolen-wanden in de nierbiopsie. Dolan e.a. (1966) zagen in een nierbiopsie van hun eerste patiënt, die een matig gestoorde nierfunctie had, eveneens uitsluitend vaat-sclerose.

Kaye en Sones (1964) vonden bij zes van hun veertien gevallen een proteïnurie, maar zij lichtten deze wat onwaarschijnlijk aandoende bevinding verder

niet toe. Zij noemden ook een patiënt met renale tubulaire acidose en een met diabetes insipidus. Ook hier is de relatie tussen een en ander onduidelijk. De derde patiënte van Pearson e.a. (1960) had behalve afwijkingen aan oren, ribben, gewrichten en huid, ook tekenen van nefritis en hepatitis. In hun oorspronkelijke publikatie beschouwden Pearson en medewerkers dit geval, waarvan zij geen verdere details mededelen, als „unclassified”. Later spreekt Pearson (1967) toch weer over een bewezen polychondritis, maar nadere bijzonderheden zijn over haar niet bekend.

Ook huidafwijkingen zijn enige malen beschreven en het is hier al even moeilijk een zekere relatie met de polychondritis recidivans aan te tonen. Gezien werden „erythemateuse noduli” (Bean e.a. 1958), overigens voorafgaande aan de eerste manifestaties van de polychondritis recidivans, en soortgelijke erupties aan de benen (Degos 1960). Thould e.a. (1965) noemden zonder verdere beschrijving het optreden van een erythema marginatum. Bij geen van deze gevallen werd pathologisch-anatomisch onderzoek verricht.

Vesiculaire en erythemateuse erupties aan de benen en in het gezicht traden op gelijktijdig met een polychondritis recidief bij het patiëntje van Lamy en medewerkers (1967). Een biopsie toonde aspecifieke afwijkingen in de cutis en geen enkel teken van vasculitis, waaraan op klinische gronden gedacht werd. De huidverschijnselen, die bij pat. A.B. optraden, waren vluchtig en zijn niet goed te klassificeren. Pathologisch-anatomisch onderzoek werd niet verricht. Soortgelijke pijnlijke, erythemateuse nodi zijn ook wel waargenomen bij patiënten met lichter verlopende vormen van polychondritis (zie hoofdstuk IV), waarbij in een proefexcisie het beeld van een vasculitis werd gevonden. De huidafwijkingen bij patiënt J.W. toonden, klinisch en pathologisch-anatomisch de kenmerken van een phlebitis (migrans).

Opvallende pigmentatie van de huid, soms gepaard met een paarsachtige verkleuring, werden waargenomen doorgaans in de omgeving van de gewrichten. (Bean e.a. 1958, Arundell en Haserick 1960, Goldon 1963), en op andere plaatsen als oren of neus (Arundell en Haserick 1960, Dolan e.a. 1966 case 2). Dit bleef ook na verdwijnen van de acute symptomen bestaan.

Verder is er drie maal sprake van alopecia (Hilding 1952, Bean e.a. 1958, Coste e.a. 1961). De haaruitval ging geruime tijd aan het optreden van de polychondritis vooraf, enige relatie was niet duidelijk. Bean, die een speciale belangstelling heeft voor groei en pathologie van nagels, is de enige auteur die een totale afwezigheid van nagelgroei over een periode van vele maanden heeft waargenomen bij zijn in 1958 beschreven patiënte.

Zwelling van submaxillaire speekselklieren tenslotte, is een bevinding die wij tweemaal vermeld vonden (Wiedmann e.a. 1959, Marshall en le Roux 1964), in het laatste geval recidiverend. Wij menen eenmaal een vergrote glandula submaxillaris gevoeld te hebben tijdens de acute fase bij patiënt J.W. Verschijnselen van het syndroom van Sjögren ontbraken geheel. De zwelling verdween in de beide bovengenoemde gevallen spontaan, bij onze patiënt tijdens de aanvang van behandeling met corticosteroiden.

Samenvattend kan men zeggen dat afwijkingen van lever, nieren of huid in het verloop van de ziekte zijn waargenomen, maar dat alleen in enkele gevallen,

van overigens slecht gedefinieerde huidaandoeningen, uitsluitend door het gelijktijdig optreden met polychondritis recidivans, een causaal verband werd gesuggereerd.

#### 4. HET ZIEKTEVERLOOP

Alle in het voorgaande besproken manifestaties van de polychondritis bepalen in verschillende combinaties en in wisselende intensiteit het individuele aanzien van de ziekte. Dit kan daarom van geval tot geval vrij sterk variëren en verloopt zeker niet volgens een vast patroon.

Dit bleek al bij de bespreking van de beginsymptomen, die peracut en hevig, maar ook licht en weinig uitgebreid kunnen zijn. Het verdere verloop hangt nu af van de localisatie, de volgorde waarin de verschillende chondritis manifestaties optreden, de mate van de chondrolyse en de daaruit voortvloeiende of andere complicaties.

Gewoonlijk hebben de symptomen, ook in ernstiger verlopende gevallen en ook zonder therapie, een recidiverend karakter. De frequentie van de exacerbaties is zeer wisselend en de duur varieert van enkele dagen tot maanden. In gevallen met heviger verschijnselen is de frequentie doorgaans ook hoger. Langdurige klachtenvrije episoden kunnen echter ook voorkomen. Onze patiënt E.B.-K. is hiervan een voorbeeld. Deze remissies zijn het duidelijkst en het langst in de groep patiënten bij wie de ziekte in een lichte vorm en monosymptomatisch begint, hoewel ook dan vroeger of later een overgang in een actieve fase kan optreden. In een aantal gevallen werd een volledige regressie van de symptomen gezien (zie hoofdstuk IV).

Terwijl, zoals wij zagen, infecties bij het uitbreken van polychondritis recidivans mogelijk een rol spelen, of althans meermalen er kort aan voorafgaan, vinden wij dit bij exacerbaties zelden vermeld. Ook bij onze patiënten was een dergelijke relatie niet duidelijk.

Er zijn ook andere factoren voor het uitlokken van recidieven verantwoordelijk gesteld. Rogers en Lansbury (1955) zagen dit optreden na ieder van een reeks injecties met humane chorion-gonadotrophinen, die om onduidelijke redenen door een osteopaat aan hun patiënte werden toegediend.

Kaye en Sones (1964) vermeldden een recidief, gelijktijdig met een allergische reactie op penicilline (niet bekend, waarom dit werd gegeven).

Lamy e.a. (1967) meenden dat vaccinaties tot verergering van de polychondritis leidden, hoewel de symptomen uit hun beschrijving ook aan overgevoelighedsreacties doen denken.

Pearson (1967) tenslotte zag tweemaal achtereenvolgend een acute episode van polychondritis aan oorschelpen en ribkraakbeen, met episcleritis en aanvallen van hevige duizeligheid, in aansluiting aan bloedtransfusies, gegeven aan een patiënt die met corticosteroïden werd behandeld.

Ofschoon dit incidentele waarnemingen zijn, zijn deze toch voldoende interessant om benadrukt te worden. Zij manen bovendien tot terughoudendheid met therapeutische maatregelen, waarbij overgevoelighedsreacties mogelijk zijn.

In ernstig verlopende gevallen met hevige ontstekingsverschijnselen en gegeneraliseerd verval van kraakbeen, kan de ziekte, eventueel mede onder invloed

van therapeutische maatregelen, schijnbaar uitblussen. Onze patiënt W.P. is hiervan een goed voorbeeld. Bij hem kwamen alle verschijnselen tot rust en werd het verdere verloop grotendeels bepaald door de gevolgen van de kraakbeendestructie, vooral van de luchtwegen. Hoewel dus alle tekenen van activiteit kunnen verdwijnen, is het niet zeker of dit ook een blijvende toestand is. Er zijn geen gevallen bekend die zonder therapie voldoende lang vervolgd werden, om hiertoe te kunnen concluderen.

Van de meeste patiënten die niet overleden, is de duur van de polychondritis slechts bekend tot het moment van publikatie. Dit varieerde van 4 maanden tot 24 jaar. In 31 gevallen was de observatieduur korter dan 5 jaar. Latere gegevens over follow-up ontbreken vrijwel steeds.

Kaye en Sones (1964) zagen enkele patiënten met een ziekte duur van 15 jaar of langer. Zij stelden dat in alle gevallen met tekenen van activiteit gedurende meer dan 4 jaar, de polychondritis zonder uitzondering begonnen was als een lichte monosymptomatische aandoening.

Inmiddels zijn toch wel meerdere voorbeelden bekend van jarenlang recidiverende en onveranderd ernstige symptomen, zoals de patiënten van Pearson e.a. (1960) case 1, 10 jaar, Coste e.a. (1961) 6 jaar, Jensen (1967) 7 jaar, Lamy e.a. (1967) 6 jaar.

De prognose quoad vitam lijkt voornamelijk bepaald te worden door de aandoening van de luchtwegen en het optreden van cardiovasculaire complicaties. Van de 71 patiënten waren ten tijde van publikatie 19 (27%) overleden, waarvan 13 (18%) aan een respiratoire insufficiëntie. De ziekte duur varieerde van 4 maanden tot 19 jaar en bedroeg gemiddeld 4,5 jaar. De doodsoorzaken zijn vermeld in tabel 14.

TABEL 14. *Doodsoorzaak bij 19 lijdens aan polychondritis recidivans.*

respiratoire insufficiëntie	12
longembolie	1
decompensatio cordis	1
miliair tuberculose	1
ileo-colitis	1
onbekend	3

## 5. LABORATORIUM DIAGNOSTIEK

Er zijn geen voor polychondritis kenmerkende afwijkingen bij laboratoriumonderzoek bekend. Een aantal aspecifieke abnormale bevindingen, die frequent voorkomen, worden vermeld in tabel 15.

De *bezinkingssnelheid* van de erythrocyten is vrijwel steeds verhoogd, 20 mm of meer in het eerste uur, vaak tot meer dan 100 mm (fig. 22). Dit is een redelijk goede graadmeter voor de activiteit van het ziekteproces, de bezinking gaat hiermee soms opvallend parallel.

Over de oorzaak van *anemie*, die eveneens vaak wordt gezien, is weinig bekend. Het hemoglobinegehalte is doorgaans matig verlaagd, zelden lager dan 9 gr%. Men vindt een normochroom, soms hypochroom bloedbeeld. De ane-

TABEL 15. *Frequentie van enkele afwijkende bevindingen bij laboratoriumonderzoek; de tussen haakjes geplaatste getallen geven het aantal patiënten aan waarvan het betreffende gegeven bekend is.*

verhoogde erythrocyten-bezinkingssnelheid	60 (64)
anemie	37 (67)
leucocytose	25 (68)
eosinofilie	12 (63)
afwijkingen in serumeiwitten	35 (54)
pos. serologische reumareacties	8? (41)
verhoogde hydroxyprolinurie	2 ( 9)
verhoogde glycosaminolglycanurie	7 (18)

mie neigt tot spontane verbetering tijdens remissies van de polychondritis. Uitvoerig onderzoek naar aard en oorzaak werd nooit verricht.

Thould (1965) vond een licht verkorte overlevingsduur van met  $\text{Cr}^{51}$  gemerkte erythrocyten bij één patiënt. Er waren geen andere verschijnselen van versterkte hemolyse aantoonbaar.

Strobel (1960) zag tijdens de acute fase van de ziekte een matige reticulocytose, die verdween onder behandeling met corticosteroïden, maar hij vermeldt geen nader onderzoek.

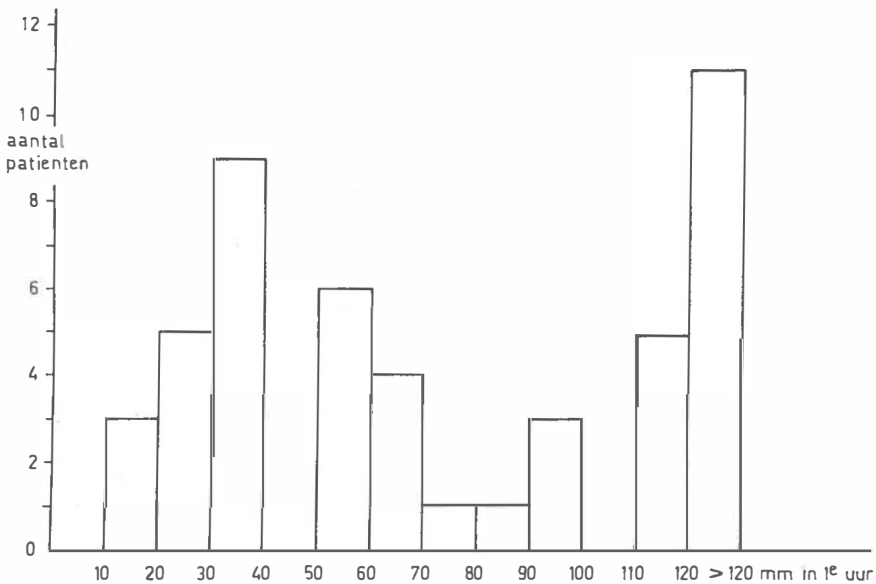


Fig. 22. *Verdeling van de erythrocyten bezinkingssnelheid tijdens een exacerbatie bij 48 patiënten. Van 12 patiënten met een „verhoogde” en 4 met een „normale” B.S.E. werd de exacte waarde niet opgegeven.*

In gevallen waarin beenmerg werd onderzocht, vond men geen tekenen van een afwijkende erythropoïese. Eenmaal werd een pernicieuze anemie gezien (Wageman 1960). De anemie bij onze patiënt W.P., waarvoor geen verklaring bestond, toonde een duidelijke verbetering toen de polychondritis onder invloed van de corticosteroiden tot rust kwam. J.W. had een evident ijzertekort, maar ook nadat dit was aangevuld, werd het Hb niet normaal, zolang de polychondritis exacerbaties toonde.

De beschikbare gegevens laten geen conclusie toe over de oorzaak van de anemie, maar zij doen wel denken aan die vorm, die gevonden wordt bij chronische ontstekingsprocessen, zoals reumatoïde arthritis (Bode 1961).

Wat het overige *bloedbeeld* betreft, vindt men vaak een matige leucocytose van 10.000 tot 20.000 per mm<sup>3</sup>, doorgaans met een relatieve lymfopenie. Toxische kenmerken en linksverschuiving zijn zeldzaam, wanneer geen secundaire bacteriële infectie bestaat. Eosinofilie wordt wel genoemd, maar dit gegeven moet met enige reserve worden bezien, omdat zelden kwantificering in een telkamer verricht werd.

In het beenmerg wordt regelmatig een toename van overigens normale plasmacellen gezien.

Afwijkingen in de *serum eiwitten* vindt men herhaaldelijk vermeld. Meestal betreft dit een verhoging van de gamma-globuline fractie bij elektroforetisch onderzoek.

Stijging maar ook verlaging van alfa-2-globuline concentratie worden eveneens genoemd. Immuno-electroforese en kwantitatieve immuunglobuline bepaling werden slechts in enkele gevallen verricht en dan nog uitsluitend eenmalig in een acuut stadium van de ziekte (Bellaiche 1966, Lamy e.a. 1967, Barth en Berson 1968). Hierbij werd een matige verhoging van de immuunglobulinen G, A en M gevonden.

Bij onze patiënten zijn de serumconcentraties van deze drie immuunglobulinen op verschillende tijdstippen van hun ziekte kwantitatief bepaald. Dit onderzoek geschiedde retrospectief. De sera waren op verschillende en door toevallige omstandigheden bepaalde momenten tijdens het ziekteverloop verkregen. Zij werden, in kleine hoeveelheden verdeeld, bij —20 °C bewaard. Voor de bepaling werd gebruik gemaakt van de „single-radial-diffusion” techniek volgens Mancini. Het standaard serum was dat van Hyland Laboratories.

Wij namen als grenzen van de normale serum immuunglobuline concentraties de volgende waarden\*) aan: voor IgG 8,3 - 8,7 mg per ml, IgA 0,4 - 3,5 mg per ml en voor IgM 0,3 - 1,5 mg per ml.

De resultaten werden in hoofdstuk II vermeld (tabel 2 t/m 6). Alle bepalingen werden in duplo of triplo uitgevoerd, de weergegeven getallen zijn hiervan het gemiddelde.

Het meest opmerkelijke zijn de sterk verhoogde IgA concentraties in het serum van vier van de vijf patiënten in de acute fase van hun ziekte. Ook de IgG spiegels waren bij hen verhoogd, hoewel minder uitgesproken. Het IgM was steeds normaal. Afgezien van het kleine aantal patiënten, compliceren enkele

\*) Deze zijn ontleend aan Russchen (1969). Hij gebruikte bij de vaststelling er van weliswaar een andere bepalingsmethode maar toonde tevens aan, dat met verschillende kwantificeringstechnieken ongeveer dezelfde normaalwaarden gevonden worden.



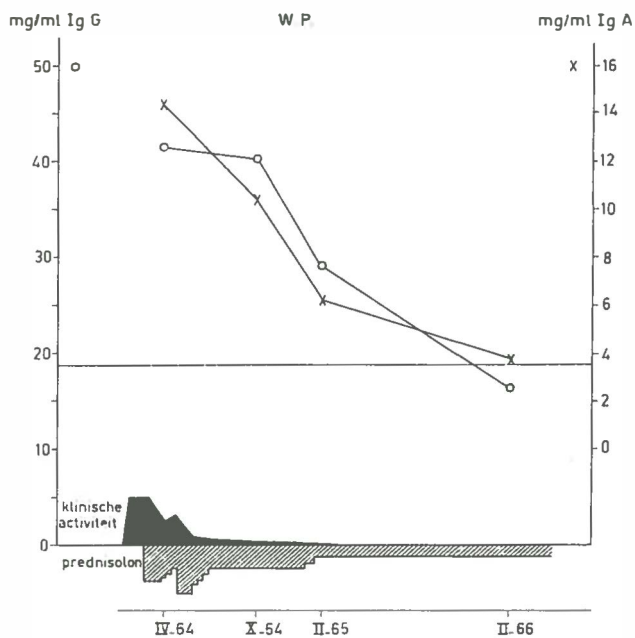


Fig. 24.

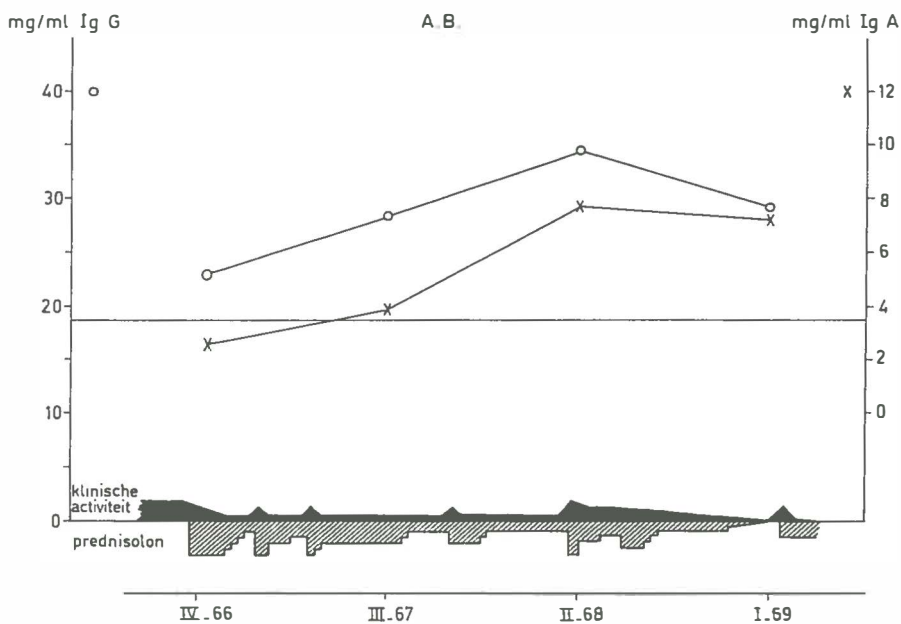


Fig. 25.

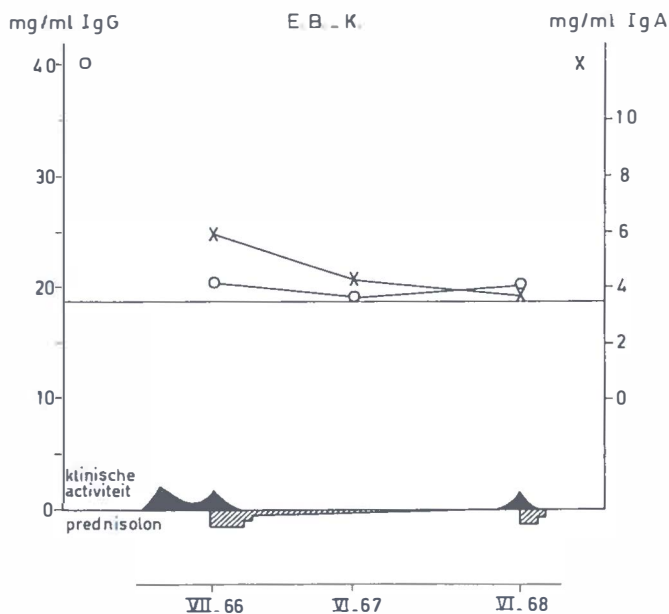


Fig. 26.

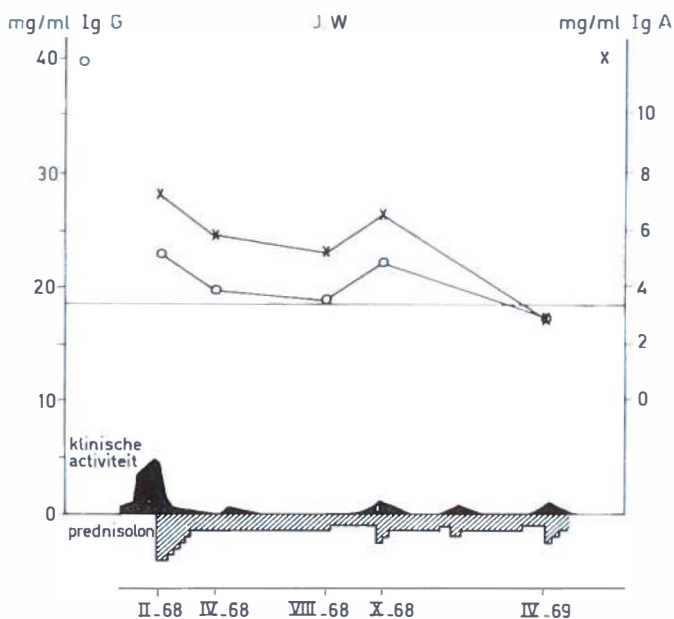


Fig. 27.

Fig. 24 t/m 27. Het verloop van de Serum IgG en IgA spiegels bij 4 patiënten met polychondritis recidivans, in relatie tot de klinische activiteit van het ziekteproces en de therapie met corticosteroiden. De horizontale lijn geeft de bovengrens aan van de normale IgG en IgA concentraties (zie tekst).

omstandigheden de interpretatie van deze bevindingen en verhinderen de onderlinge vergelijkbaarheid.

De concentratie bepalingen werden bij de verschillende patiënten in ongelijke fasen van de ziekte verricht. De invloed van de therapie met corticosteroiden in wisselende doseringen speelt ook een rol. Tenslotte kwamen recidiverende (luchtweg-) infecties voor, die van invloed geweest kunnen zijn op de individuele immuunglobuline spiegels.

Om toch een indruk te krijgen van de relatie tussen de activiteit van de ziekte en de therapie enerzijds en de IgG en IgA serum concentraties anderzijds, werden deze parameters in fig. 24 t/m 27 schematisch weergegeven.

Bij W.P. kwam de polychondritis geheel tot rust en daalden de IgG en IgA spiegels ondanks recidiverende luchtweginfecties tot binnen normale grenzen. De acute verschijnselen bij J.W. reageerden weliswaar goed op corticosteroiden, maar het ziekteproces bleef, blijkens de beginnende recidieven bij dalende prednisolon dosering, duidelijk actief. Op grond van literatuurgegevens (Tran Van Ky e.a. 1966) is het onwaarschijnlijk dat de allergische aspergillose een rol speelde bij deze IgA verhoging. Ook bij A.B. lijkt een soortgelijke parallel te bestaan tussen de klinische activiteit en de immuunglobuline spiegels, vooral van IgA. Dit is niet het geval bij E.B.-K. bij wie een exacerbatie in juni 1968 de dalende lijn in de IgG en IgA concentraties niet beïnvloedt.

Patiënt H.S. tenslotte toont normale spiegels. Het was ons niet mogelijk zijn serum te onderzoeken uit een periode met duidelijke klinische activiteit, hoewel het proces in januari 1969 niet rustig was. Het ziektebeeld had bij hem over het geheel wel een milder karakter.

Concluderend kunnen wij zeggen dat de bij onze patiënten verkregen gegevens er op wijzen dat bij polychondritis recidivans een sterke serum IgA en in mindere mate ook IgG verhoging kan optreden, die enigszins parallel gaat aan de activiteit van het ziekteproces. Welke betekenis hieraan moet worden toegekend is niet duidelijk.

Wat betreft IgG zouden intercurrente infecties mede een rol kunnen spelen, hoewel men dan ook vaker een verhoogd IgM zou verwachten.

Over de betekenis van IgA in het serum en waartegen de hiertoe te rekenen antilichaamactiviteit gericht is, is zeer weinig bekend (Tomasi 1968). Verhoogde IgA concentraties zijn onder andere gevonden bij sero-positieve en sero-negatieve reumatoïde arthritis, cirrhosis hepatis, in het verloop van M. Besnier Boeck en lupus erythematosus, bij pneumoconiosis en fibroserende alveolitis. Bij geen van deze aandoeningen is de aard van de tot IgA behorende antistoffen goed gedefinieerd. Ook moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid, dat aan de verhoging van het serum IgA wordt bijgedragen door zgn. „secretory” IgA (Thompson e.a. 1969).

Een merkwaardige bevinding was de kortdurende aanwezigheid van een *Bence Jones eiwit* type Kappa, in de urine van onze patiënt W.P. Eenzelfde waarneming deed Davies (1961). De L-ketens werden aangetoond met behulp van immunodiffusie vlg. Ouchterlony in 10 maal geconcentreerde urine van W.P., tijdens de periode met de hoogste immuunglobulinespiegels in het serum. Een verhoogde synthese van immuunglobulinen bij patiënten met auto-immuunziekten zoals reumatoïde arthritis en lupus erythematosus disseminatus

en bij allergische aandoeningen (b.v. serumziekte, Vaughan e.a. 1967), kan leiden tot het voorkomen van losse L-ketens in serum en urine als anabool produkt van een verhoogd immuunglobuline metabolisme (Epstein en Tan 1964, 1966, Gordon e.a. 1966, Cooper en Bluestone 1968). Dit zou ook hier de verklaring voor deze bevindingen kunnen zijn. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat het gamma-globulinegehalte van het serum in het geval van Davies zeker niet extreem hoog was ten tijde van de Bence Jones proteïnurie. Het is niet bekend op welke wijze de L-ketens in de urine door Davies werden aangetoond. Bij W.P. werden deze maar éénmaal gevonden, terwijl de gamma-globulinespiegel nog geruime tijd hoog bleef. De geconcentreerde urine van patiënt J.W. bevatte geen L-ketens op het ogenblik dat de immuunglobuline concentraties in het serum maximaal hoog waren.

Positieve *serologische reuma reacties* zijn bij polychondritis recidivans enkele malen beschreven. Zij werden in 41 gevallen uitgevoerd en acht maal positief genoemd. Waar titers vermeld worden blijken deze echter doorgaans zo laag, dat nauwelijks van een positieve test gesproken kan worden (kleiner dan 1 : 32). Kaye en Sones (1964) deelden mee bij twee vrouwelijke en een mannelijke patiënt de reumafactor met behulp van de latex-fixatietest te hebben aangetoond. Bij de laatste was de reactie éénmaal negatief en éénmaal zwak positief, titers werden niet genoemd. Bij pat. J.W. vonden wij éénmaal een positieve Waaler-Rose test 1 : 32 en latexfixatietest 1 : 320, maar menigvuldige herhalingen hiervan vielen steeds negatief uit. Rogers en Lansbury (1955) en Megighian (1956), wier patiënten aanvankelijk als lijders aan respectievelijk arthritis mutilans en reumatoïde arthritis beschouwd werden, vermelden geen uitkomsten van serologische reacties. Alleen in het geval van Barth en Berson was de reumafactor duidelijk aantoonbaar (bentoniet vlokkingstest 1 : 32.000). Samenvattend: positieve serologische reuma reacties zijn bij deze groep patiënten niet goed gedocumenteerd; hun voorkomen is in ieder geval zeldzaam. Ook gegevens over het voorkomen van *andere auto-antistoffen* in het perifere bloed zijn schaars.

Lamy e.a. (1964) maakten melding van zwak positieve antikern-antilichamen, aangetoond met behulp van immunofluorescentie. Kaye en Sones (1964) vonden in één geval L.E. cellen. Bij onze patiënten W.P. en J.W. waren antiglobuline-consumptie tests met kernen sterk positief. Met leucocyten en thrombocyten viel deze test bij W.P. eveneens positief uit, zij het minder sterk. In het serum van W.P. waren antikern-antilichamen met de immunofluorescentie-techniek zwak positief aantoonbaar. Bij patiënt A.B., werden schildklier antistoffen gevonden. Hij had een positieve familie anamnese voor schildklier-aandoeningen. Patiënte E.B.-K. tenslotte had zwak positief aantoonbare kern-antistoffen in de antiglobuline consumptietest.

Toename van de *hydroxyproline uitscheiding* met de urine werd door ons bij twee patiënten in het acute stadium gevonden. Deze verhoging was onmiskenbaar en liep parallel met de activiteit van het proces. Bij de patiënten H.S. en E.B.-K. kon de urine niet op het hoogtepunt van de ziekte onderzocht worden. A.B. had wel regelmatig lichte tot matige ernstige symptomen maar geen toename van hydroxyproline excretie.

In de literatuur werd dit onderzoek slechts vier keer vermeld (Golden 1963,

Dolan e.a. 1966, Bellaiche 1966). De hydroxyproline uitscheiding was hier steeds, ook in acute stadia, normaal.

Kaye en Sones (1964) wezen als eersten op de toegenomen *uitscheiding van glycosaminoglycanen* (zure mucopolysacchariden) in de urine. De excretie toename zou een direct gevolg zijn van de afbraak van kraakbeen tussenstof en een maat voor de activiteit van het proces vormen. Zij vonden tijdens exacerbaties bij vier patiënten een verhoogde uitscheiding, die weer normaal werd als de verschijnselen teruggingen. Soortgelijke waarnemingen deden Barth en Berson (1968) en ook wij.

Anderen zagen geen toename van glycosaminoglycanurie, maar dan vond de bepaling niet altijd plaats tijdens een fase met acute verschijnselen. Op de bepalingsmethoden, de betekenis van de toegenomen hydroxyproline en glycosaminoglycan uitscheiding en op hun eventuele onderlinge verband, komen wij in hoofdstuk VI terug.

## 6. ENKELE MOGELIJKHEDEN BETREFFENDE DE DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

In de volledig ontwikkelde en symptoomrijke vorm is de ziekte zo karakteristiek, dat een andere diagnose nauwelijks in aanmerking komt. Hoogstens is dan nog discussie mogelijk over de vraag in hoeverre er sprake kan zijn van gelijktijdig aanwezige andere aandoeningen.

Een voorbeeld hiervan is de *reumatoïde arthritis*, hetgeen al ter sprake kwam op blz. 62. Er is incidenteel ook samengaan van polychondritis met andere aandoeningen uit de groep van de idiopathische auto-immuunziekten gezien, zoals lupus erythematosus disseminatus, thyreoïditis van Hashimoto en de ziekte van Sjögren (zie tabel 7).

De combinatie van arthritis met oogafwijkingen kan doen denken aan het *syndroom van Reiter*. Het ontbreken van uretritis en ontstaan van chondritis verschijnselen elders sluiten deze diagnose uit.

Het grote verschil tussen ontstekings symptomen aan de oorschelp en jichttophi, zal de mogelijkheid van een *arthritis urica* in het algemeen a priori doen verwerpen. Een aantal auteurs meent dat verwarring kan ontstaan met *de granulomateuze van Wegener* en verwante aandoeningen. Er kan inderdaad sprake zijn van oppervlakkige gelijkenissen. Arthritis en arthralgie doen er zich tamelijk frequent bij voor en ook zijn oogaandoeningen als conjunctivitis, scleritis en exophthalmus mogelijk.

Ulcererende granulomen in de luchtwegen worden echter bij polychondritis niet gevonden, de mucosa is intact. De zadelneus die bij de ziekte van Wegener wel gezien wordt (8,9%, Walton 1959) is daar het gevolg van een granulomateuze ontsteking. Het middenoor kan worden aangedaan, echter niet het uitwendig oor. Tenslotte staat een nierinsufficiëntie vaak op de voorgrond.

Bij ontstekingsverschijnselen aan oorschelpen en larynx kan gedacht worden aan *infectieuze of traumatische oorzaken*. In feite gaat het hier om beelden die terecht als perichondritis bekend staan en waarbij secundair ook het kraakbeen ten gronde kan gaan. Dubbelzijdigheid is zeldzaam. In de oudere literatuur vindt men perichondritis in de larynx vooral beschreven bij tuberculose, lues, gonorrhoe, pokken, difterie, erysipelas en ook wel influenza. Gordon e.a.

(1948) geven hiervan een overzicht. Van de niet infectieuze oorzaken worden röntgenbestraling (soms geruime tijd tevoren) en carcinoom het meest genoemd. In gevallen van infectieuze perichondritis van de oorschelpen is de porte d'entrée en daardoor de oorzaak nog gemakkelijker aanwijsbaar, b.v. in de vorm van een furunkel of een geïnfecteerde wond.

Aan het voorkomen van *verkalkingen en ossificaties* van het kraakbeen in de oorschelpen heeft Mc Kusick (1962) een publikatie gewijd. Dit is beschreven bij de ziekte van Addison, acromegalie, diabetes mellitus, familiale koude overgevoeligheid, hyperthyreoïdie, bij hypercalcaëmie van verschillende genese, alcaptonurie, na bevriezing en mogelijk bij chondrocalcinosis.

*Chondrodermatitis nodularis chronica helices* is een overwegend bij mannen voorkomend, pijnlijk, meestal op de bovenrand van de helix gelocaliseerd, klein ulcus van onbekende etiologie. Dit beeld lijkt klinisch in het geheel niet op de oorschelpafwijkingen bij polychondritis recidivans, maar moet hier niettemin genoemd worden, omdat de pathologische-anatomische bevindingen bij beide aandoeningen overeenkomst kunnen hebben. Verder kan na excisie van een chondromatitis knobbeltje, een diffuse perichondritis ontstaan. Op de histologische verschillen komen wij nog terug.

## 7. THERAPIE

Veelsoortige medicamenteuse therapieën zijn in de loop der jaren toegepast. Het heeft geen nut op alle oudere behandelingsmethoden in te gaan. We kunnen volstaan met vast te stellen dat tot 1955 van geen enkele locale of algemene therapie duidelijk resultaat gezien was.

Zelfs al zou men over een veel groter aantal waarnemingen beschikken, dan nog is een objectief oordeel over de effectiviteit van een therapie hier moeilijk te verkrijgen, als gevolg van spontane wisselingen in activiteit van het ziekteproces. Wel kan men uit de literatuurgegevens concluderen, dat in een acuut stadium met heftige ontstekingsverschijnselen en koorts het effect van antibiotica, behoudens in gevallen met secundaire bacteriële infectie, vrijwel altijd nihil was. Ook staat vast, dat locale maatregelen, met inbegrip van röntgenbestraling, niet doeltreffend zijn.

Bober en Czarniecki pasten in 1955 als eersten ACTH toe. Zij besloten hiertoe nadat gedurende 6 weken geen resultaat gezien was van o.a. antibiotica, pyramidon en salicylaten. Er volgde een spoedige verbetering met normalisering van temperatuur en bezinking en afnemen van de chondritis symptomen. Het is niet bekend hoelang deze verbetering aanhield.

Bean e.a. (1958) maakten voor het eerst gebruik van corticosteroïden. Met prednisolon, zij noemen geen dosering, verkregen zij een snelle remissie. Het bleek moeilijk de toediening weer te staken. Bij pogingen hiertoe ontstonden keer op keer recidieven.

De therapie met ACTH en corticosteroïden was gebaseerd op de veronderstelling van een (auto-) immunologisch proces, eventueel in gang gezet door een overgevoelighedsreactie (Bean e.a. 1958). Over de effectiviteit ervan bij de bestrijding van acute verschijnselen bij polychondritis recidivans is sindsdien weinig discussie geweest. Pearson e.a. (1960) noemden zelfs in hun samenvattend artikel geen andere therapeutische mogelijkheid.

In totaal werden 45 patiënten met corticosteroïden behandeld. In vrijwel alle gevallen trad een onmiddellijke verbetering van de symptomen op, ofschoon deze niet altijd volledig verdwenen.

Onze eigen ervaring was gunstig. Zowel bij J.W. als bij W.P. werd in een levensbedreigende toestand met prednisolon een snelle verbetering bereikt. Ook bij onze andere patiënten was er steeds een onmiddellijk symptomatisch effect van corticosteroïden.

Op langere termijn zijn de meegedeelde resultaten minder indrukwekkend. Vroeger of later traden recidieven op, terwijl ook het ontstaan van nieuwe manifestaties van de ziekte (bv. cardio-vasculair, Pearson 1967) tijdens prednisolon therapie werd waargenomen.

Zeven patiënten, die overleden ten gevolge van een respiratoire insufficiëntie, waren tevoren gedurende gemiddeld bijna vier jaar adequaat met corticosteroïden behandeld. Drie van hen hadden bij de aanvang van deze therapie geen verschijnselen van luchtwegaandoening. Vijf anderen, eveneens overleden aan pulmonale gevolgen van hun ziekte en niet of alleen terminaal met corticosteroïden behandeld, hadden een gemiddelde ziekteduur van twee jaar. Van de 13e aan luchtwegcollaps overleden patiënt (Baerthold 1962) is de toegepaste therapie niet bekend.

Op grond van dergelijke gegevens alleen, kan men natuurlijk geen vergaande conclusies trekken over het effect van een therapie. De totale indruk uit de literatuur en de eigen ervaring zijn echter wel van dien aard, dat aan corticosteroïden enerzijds een symptomatisch effect kan worden toegeschreven, terwijl zij anderzijds ook de prognose van de ziekte lijken te beïnvloeden door remming van de chondrolyse. Ook om de progressie van oogafwijkingen tegen te gaan en eventuele ernstige oogbeschadigingen te voorkomen kunnen corticosteroïden van belang zijn.

Het moment waarop met de therapie moet worden begonnen, hangt in het algemeen af van de ernst en de progressie van de symptomen en hun localisatie. In chronisch verlopende, oligosymptomatische gevallen kan men langer afwachten en speculeren op de natuurlijke neiging tot een cyclisch verloop. Vaak zal men toch ook hier door de lokale pijnklachten gedwongen worden tijdelijk corticosteroïden toe te dienen.

Bij een ernstiger klinisch beeld is het van belang met de therapie te beginnen, voordat aandoening van het kraakbeen van de larynx en lagere luchtwegen optreedt. Hier heeft de behandeling dus ook profylactisch doel. Eenmaal ontstane kraakbeenlaesies zijn irreversibel. Corticosteroïden zullen alleen acute ontstekingsverschijnselen en progressie van chondrolyse remmen, eventueel de aantasting van de tot dusver niet bij het proces betrokken structuren voorkomen. Ook de aard en de ernst van de oogaandoening zullen het moment waarop met systematische corticosteroïdtoediening moet worden begonnen, mede bepalen.

Een dosering van 0,5 mg prednisolon per kg lichaamsgewicht per dag is in het acute stadium doorgaans voldoende, hoewel sommigen hoger doseerden (Strobel en Seifert 1961, Pearson e.a. 1967).

De effectiviteit van de behandeling kan, behalve aan de reactie van de symptomen, worden afgemeten aan de daling van de bezinkingssnelheid en de normalisering van de glycosaminoglycanuitscheiding in de urine. In het alge-



meen moet in de ernstiger gevallen de therapie langdurig worden voortgezet in een onderhoudsdosering, die 10-20 mg per dag bedraagt. Naar algemene ervaring worden pogingen om de toediening na korte tijd sterk te verminderen of te staken, vaak doorkruist door een recidief. Het is ons en ook anderen (Jensen 1964, Dolan e.a. 1966) opgevallen, dat vooral de ontstekingsverschijnselen aan de ogen in dit opzicht hardnekkig zijn en direct weer opvlammen, zodra de corticosteroïddosis onder een bepaald niveau zakt. Dit was bij W.P. en J.W. duidelijk het geval.

Ook na langere tijd is het dikwijls buitengewoon moeilijk om de therapie te staken. Bij enkele van onze patiënten werden menigvuldige pogingen hiertoe steeds gevolgd door exacerbaties. In het algemeen zal men toediening van corticosteroïden, in de kleinste dosering waarbij nog geen recidief optreedt, langdurig moeten voortzetten. Pogingen deze te staken zullen in elk geval zeer geleidelijk, over verloop van enkele maanden, moeten geschieden. Wanneer ook de luchtwegen zijn aangedaan dienen bronchus infecties onmiddellijk intensief behandeld te worden. Fysische therapie en aanleren van een juiste ademtechniek zijn hier eveneens van belang. In gevallen waarin reeds langer klachten van chronische asthmatische bronchitis bestaan en wanneer bronchospastische factoren een rol kunnen spelen, moet het effect van antihistaminica en anticholinergica door middel van longfunctie onderzoek worden bepaald. Deze kunnen dan een belangrijke rol bij de therapie vervullen. Een poging tot eliminatie van allergenen moet in dit verband ook genoemd worden. Over de maatregelen bij acute respiratoire complicaties door collaps van de luchtwegen werd al gesproken.

Van andere vormen van medicamenteuse therapie, die in de laatste jaren nog werden toegepast, moeten genoemd worden salicylaten, phenylbutazon, indomethacine, choroquine difosfaat (Resochin) en andere antimalariamiddelen. Kaye en Sones (1964) zagen van salicylaten wel gunstig effect op de ontstekingsverschijnselen, maar niet op de bezinking en de glycosaminoglycanurie. Anderen hadden deze ervaring niet (Self e.a. 1967). Van de overige hierboven genoemde stoffen, vooral in combinatie toegepast, is incidenteel wel eens gunstig symptomatisch effect gezien. Epsilon-amino-capronzuur werd door Bellaiche (1966) gebruikt wegens de antiproteolytische werking. Hij zag geen resultaat, tijdens de behandeling ontstond een recidief.

Toediening van cystostatica als immunosuppressiva werd tweemaal beschreven. Bellaiche (1966) gaf een onderhoudstherapie met chlorambucil, in combinatie met een corticosteroïdpreparaat in lage dosis en indomethacine. Deze therapie werd ingesteld, nadat een remissie was opgetreden tijdens behandeling met salicylaten, indomethacine en een lage dosis corticosteroïden. De duur van deze remissie bedroeg ten tijde van de publikatie nog slechts drie maanden.

Pearson (1967) vermeldt de toepassing van 6-mercaptapurine gedurende korte tijd, eveneens in combinatie met prednisolon, aanvankelijk hoog gedoseerd. Hiermee werd een incomplete verbetering verkregen. Het is niet bekend hoe lang deze therapie werd voortgezet. Binnen een jaar ontstonden enkele recidieven.

Wij noemen deze therapeutische pogingen alleen volledigheidshalve. Het is

uiteraard onmogelijk over de merites er van op grond van dergelijke fragmentarische gegevens te oordelen.

Samenvattend kan bij de huidige ervaring de volgende therapeutische gedragslijn worden aanbevolen:

- in lichtere, oligosymptomatische gevallen, zonder aandoening van luchtwegen of ogen, is een poging tot onderdrukking van de symptomen met anti-inflammatoria, waarvan salicylaten en indomethacine het eerst genoemd moeten worden, gerechtvaardigd.
- bij uitgebreider en heviger symptomatologie en vóór men door alarmerende (luchtweg, oog) verschijnselen ertoe wordt gedwongen, moet men niet aarzelen in een vroeg stadium corticosteroïden, b.v. prednisolon toe te dienen, aanvankelijk in een dosering van 0,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag, later dalend op geleide van de symptomen en zoekend naar de laagst mogelijke onderhoudsdosis. Als het hele beeld volledig tot rust gekomen is, kan men de toediening zeer langzaam en geleidelijk, onder frequente controle, over een periode van maanden trachten te staken. Vaak zal dit niet mogelijk zijn en moet de kleinste dosis, waarbij geen recidief optreedt, worden aangehouden.
- aanwijzingen voor aandoening van het kraakbeen in de luchtwegen, waarvoor ook periodiek gericht gezocht dient te worden, en ernstige oogaandoeningen vormen een absolute indicatie voor corticosteroïden. Deze zullen dan, gedoseerd op geleide van de symptomen, blijvend moeten worden toegediend, vanzelfsprekend gecombineerd met alle volgens de huidige inzichten noodzakelijke beschermende maatregelen. Bovendien is tijdige en intensieve behandeling van bacteriële luchtweginfecties van groot belang, waarbij aan fysisch-therapeutische maatregelen een belangrijke plaats toekomt. Het mogelijk gelijktijdig vóórkomen van reversibele bronchospastische factoren verdient eveneens alle aandacht.

## GELIMITEERDE VORMEN VAN POLYCHONDritis RECIDIVANS

In het vorige hoofdstuk is enige malen gesproken over symptoom-arme, vroege stadia, die gekenmerkt worden door passagère ontstekingsverschijnselen met weinig algemene symptomen en die veelal beperkt blijven tot een enkele kraakbeenlocalisatie. Soms verdwijnen ze weer zonder resten en recidiveren met grote tussenpozen, soms zijn ze langer achtereen in lichte mate aanwezig. Een dergelijk verloop werd waargenomen bij 12 van de 69 patiënten. De duur van deze monosymptomatische stadia varieerde van 4 tot 21 jaar.

De diagnose werd vrijwel altijd laat gesteld, wat gezien de aanvankelijk geringe intensiteit en vaak spontane verbetering niet zo verwonderlijk is. Pas wanneer uitgebreider en ernstiger symptomen optraden, werd duidelijk dat de polychondritis feitelijk al jaren bestond. Deze verergeringen van het ziektebeeld kunnen zich plotseling en schijnbaar spontaan voordoen (Kimura e.a. 1963, Kaye en Sones 1964), maar een geleidelijke progressie is eveneens beschreven (Dolan e.a. 1966).

Van biochemisch of pathologisch-anatomisch onderzoek in een vroeg stadium is nagenoeg niets bekend.

Het is de vraag of een overgang van deze mono- of oligosymptomatische vormen in een poly-chondritis obliagaat is. Dit is a priori onwaarschijnlijk. Ook in zijn volledig ontwikkelde vorm heeft de ziekte in het individuele geval een uitgesproken intermitterend karakter en een sterk wisselende variatie in klinische manifestaties. Dit kan er op wijzen dat de onbekende exogene en/of endogene etiologische en pathogenetische factoren niet continue van invloed zijn. Het bestaan van zogenaamde „formes frustes” van polychondritis recidivans werd door Piguet en medewerkers in 1961 voor het eerst gesuggereerd. Zij beschreven een 58-jarige man met recent ontstane en recidiverende pijnlijke, spoelvormige zwellingen van ribkraakbeen. Bij deze patiënt bestonden bovendien vanaf zijn kinderjaren recidiverende ontstekingen van het kraakbenig deel van beide oorschelpen. Deze verschijnselen waren nu eens langdurig aanwezig, dan weer geruime tijd in remissie. Na ongeveer 20 jaar waren misvormingen van de oorschelpen ontstaan. Overigens was zijn gezondheidstoestand steeds goed, andere chondritis verschijnselen waren er beslist nooit geweest. Er was geen enkele vorm van therapie ingesteld. Bij laboratoriumonderzoek vond men alleen een dubieus positieve Rose-Waaler en Latex-fixatie test (titer 1 : 32).

Piguet en medewerkers meenden aanvankelijk te doen te hebben met het syndroom van Tietze, maar konden daarmee de langdurige voorgeschiedenis niet verklaren. Zij postuleerden het bestaan van een „forme mineur et prolongée” van een polychondritis recidivans. Ook vroegen zij zich af of het syndroom van Tietze hiervan niet eveneens een voorbeeld zou kunnen zijn.

Onder het syndroom van Tietze verstaat men het optreden van pijnlijke zwellingen in het gebied van een of meer ribkraakbeenderen (vaak van de 2e rib), waarvoor geen exogene oorzaak aanwijsbaar is en die soms spontaan verdwijnen, maar vaker langdurig, soms jaren, blijven bestaan. Tietze beschreef het voorkomen hiervan in 1921. Sindsdien vindt men het syndroom vooral na 1940 min of meer regelmatig vermeld. Het staat te boek als onschuldig en zeldzaam, maar dit laatste wordt door de meeste auteurs betwijfeld. Waarschijnlijker is dat de symptomen, die vaak nogal triviaal zijn, doorgaans niet herkend worden.

De oorzaak is niet bekend. Traumata en hevige hoest worden veelal genoemd. Opmerkelijk is de veelvuldige vermelding van onmiddellijk voorafgaande luchtweginfecties.

In 1956 gaf Kayser een overzicht over de 159 tot op dat moment beschreven gevallen. Hierbij waren er slechts vier met gelijktijdige arthritis verschijnselen, de overigen toonden geen andere afwijkingen. Bij 51 van 65 patiënten, bij wie hieraan speciale aandacht was besteed, had kort tevoren een luchtweginfectie bestaan.

Volgens Kayser ontbraken verschijnselen van locale ontsteking, behalve de zwelling, die na een aantal weken spontaan terugging. Complete regressie zou echter vaak niet bereikt worden, de pijn bleef dan lang bestaan en recidieven traden soms op over verloop van jaren. Koorts en andere algemene symptomen waren zeldzaam. Ook bij laboratoriumonderzoek werden zelden afwijkende bevindingen vermeld. Pathologisch-anatomisch onderzoek werd in 24 gevallen verricht. Meestal beschreef men uitsluitend het ribkraakbeen, waaraan microscopisch geen afwijkingen werden gezien. De zwelling werd dan toegeschreven aan hypertrofie van het kraakbeen of aan versterkte kromming als gevolg van posttraumatische verkorting van het ligamentum sterno-costale inter-articulare. Speciale kleuringen op matrix bestanddelen werden niet vermeld en zelden een beschrijving van het omgevend weefsel. Slechts in enkele gevallen was sprake van oedeem en ontstekingsinfiltraat in het perichondrium.

Men vindt in de literatuur nog enkele andere voorbeelden van een gecompliceerd verloop van dit syndroom (Shanbrom en Feher 1955, Landon en Malpas 1959). Maar deze incidentele waarnemingen zijn toch te summier, om aan de veronderstelling van Piguët, dat het syndroom van Tietze beschouwd moet worden als een forme fruste van een polychondritis, voldoende steun te verlenen. Er zijn nog andere patiënten met een oligosymptomatisch en passagère ziektebeeld onder de diagnose polychondritis recidivans beschreven. Zo vermeldt Johnson (1963) bij een patiënt enkele recidieven van oorschelpontsteking en lichte arthritis symptomen. Twee oorschelpbiopsieën toonden uitsluitend perichondritis met intact kraakbeen, in de derde werd enige subperichondrale kraakbeendegeneratie en -infiltratie vanuit het perichondrium gezien. Corticosteroïden deden de verschijnselen verdwijnen. Naar alle waarschijnlijkheid zijn zij niet gerecidiveerd (Johnson 1968).

Ook Kahn en Kilbury (1956) hebben een soortgelijk geval beschreven, dat zij echter later uit het oog verloren.

Van de patiënte van Domart (1961) was de follow-up slechts kort, maar ook deze had een passagère ontsteking van beide oorschelpen, episcleritis en arthritis verschijnselen. Ook hier was perichondritis, met lichte degeneratieve veranderingen in het aangrenzende kraakbeen, het pathologisch-anatomisch substraat.

Marshall en Le Roux (1964) zagen typische verschijnselen, die niet op (kortdurende) toediening van corticosteroïden reageerden en anderhalf jaar aanhielden. Hierna trad een spontane verbetering in en er volgde geen recidief. Drie jaar later was de patiënt nog altijd klachtenvrij (Marshall 1967).

Bij geen van deze vier patiënten werden misvormingen van de aangedane kraakbeendelen gezien.

Deze gevallen zijn wel zonder commentaar als voorbeelden van polychondritis recidivans beschouwd (Dolan e.a. 1966), maar de beperkte duur en omvang van de symptomen vormen toch een niet te verwaarlozen contrast met het gewoonlijk langdurige, recidiverende karakter van de ziekte.

Eenzelfde diagnostische moeilijkheid doet zich voor wanneer chondritis symptomen van voorbijgaande aard optreden in het verloop van andere aandoeningen. In een beschouwing over de overlapping van diffuse sclerodermie en andere „collageen-ziekten”, beschreef Middleton (1962) de zeer gevarieerde ziektegeschiedenis van een 47-jarige man, wiens 16 jaar durende aandoening was begonnen met recidiverende episcleritis en het syndroom van Reiter. Hierna ontstonden gedurende een beperkte tijd ontstekingen van oorschelpen en neus, tenslotte met deformaties. Een syndroom van Raynaud, recidiverend angioneurotisch oedeem, hypertensie en een cerebraal accident compliceerden het beeld. Hij overleed tengevolge van een kort bestaande progressieve nierinsufficiëntie. De obductie gaf geen opheldering over de aard van dit merkwaardige ziektebeeld. Er waren argumenten voor een vorm van arteriitis, voor lupus erythematosus disseminatus en voor sclerodermie. Aan het kraakbeen zouden echter geen afwijkingen zijn gevonden.

Rosen e.a. (1969) zagen bij een patiënte met colitis ulcerosa polychondritis symptomen, die gedurende twee jaar recidiveerden, zonder tot misvormingen te leiden. Bijna twee jaar later werden bij obductie geen afwijkingen aan kraakbeen meer gevonden, behoudens geringe cysteuse veranderingen in het sternoclaviculaire gewricht en enkele ribben. Rosen en medewerkers signaleerden nadrukkelijk het afwijkende verloop en plaatsten een vraagteken bij de diagnose polychondritis recidivans, waaraan anderzijds op grond van de typische symptomen gedurende lange tijd nauwelijks getwijfeld kon worden.

#### EIGEN WAARNEMINGEN

Tussen 1965 en 1969 waren wij, mede dankzij de medewerking van een aantal collegae, in de gelegenheid een vijftal patiënten te vervolgen, bij wie aanvankelijk het bestaan van een polychondritis recidivans waarschijnlijk leek. Het verloop van hun ziekte week echter af van wat hierover in de literatuur bekend was en werd bovendien door andere aandoeningen gecompliceerd.

Zij kunnen zowel wat betreft de aard en het voorbijgaande karakter van de verschijnselen, als de pathologisch-anatomische bevindingen, met de hierboven beschreven gevallen vergeleken worden.

R.K. geboren 1891. Statusnummer 48459

*Voorgeschiedenis.* Deze 71-jarige man ging in het voorjaar van 1963 klagen over moeheid. Tevoren was hij nooit ziek geweest. De vermoeidheid werd geleidelijk erger en hiernaast ontstonden vage pijnklachten in knie- en ellebooggewrichten zonder objectieve afwijkingen. Het optreden van luchtweginfecties of koortsende ziekten werd ontkend. In de familie zouden, behalve diabetes mellitus, geen bijzondere ziekten voorkomen.

*Ziektebegin.* In augustus 1963 ontstond plotseling, zonder aanwijsbare oorzaak, een pijnlijke zwelling en roodheid van de gehele linker oorschelp. Dit verbeterde na enkele

dagen spontaan, maar werd gevolgd door dezelfde verschijnselen in nog heviger mate aan het rechter oor.

*Onderzoek.* Bij opneming (Diaconessenhuis Groningen, G. A. Lenstra, internist) bestond een anemie. De temperatuur was verhoogd tot 38,5°. Het rechter oor, met uitzondering van de lobulus, was rood gezwollen en pijnlijk bij palpatie. De linker oorschelp was normaal van uiterlijk en consistentie. Het viel op dat de stem hees was. Aan de hartpunt was een zacht systolisch geruis hoorbaar. Het onderzoek van de gewrichten viel normaal uit. Ook overigens werden bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen gevonden. De bloeddruk bedroeg 150/90.

*Laboratoriumgegevens.* Deze zijn ten dele vermeld in tabel 16.

Hematocriet 22%, erythrocyten  $2,15 \times 10,6 \text{ mm}^3$ , MCH = 34 pg, MCV  $107 \mu^3$ , MCHC 32%, reticulocyten maximaal  $14\frac{0}{00}$ , differentiatie van het witte bloedbeeld: eos 2, staafk. 6, segmentk. 55, lyfoc. 32, monoc. 2 en 3 plasmacellen. Deze zijn later nog herhaaldelijk waargenomen. Serumijzer 50 gamma %. De faeces bevatte tijdelijk occult bloed. In het maagsap was vrij zuur aantoonbaar. Er was een geringe microscopische hematurie, geen proteïnurie, geen Bence Jones eiwit in de urine. De gammaglobulineverhoging in het papier-electroferogram van het serum was diffuus, zonder abnormale gradiënten. Immunoelectroforetisch onderzoek toonde een sterke verhoging van IgA en IgG. Er waren geen aanwijzingen voor een paraproteïnemie.

Een beenmergpunctaat toonde actieve erythropoiese. Er was geen toename van plasmacellen. Nier- en leverfunctie waren normaal. Bloedculturen bleven negatief. Er bestond een lichte diabetes mellitus, goed te regelen met suikervrij dieet. De luesreacties waren negatief.

Röntgenologisch onderzoek van de tractus digestivus en een intraveneus pyelogram brachten geen afwijking aan het licht. X-foto's van de gewrichten toonden lichte atrofische afwijkingen. Op de thoraxfoto was hoog in het voorste mediastinum een ronde, homogene schaduw zichtbaar. Op opnamen van de trachea was deze niet vernauwd. Het electrocardiogram was normaal.

*Verloop.* Kort na opneming werd de neusrug pijnlijk, rood en gezwollen. Dit duurde ongeveer twee weken, waarna de verschijnselen geleidelijk verdwenen, zonder dat de vorm van de neus veranderde. Ook de rechter oorschelp werd weer normaal zonder therapie, ofschoon aanvankelijk locale behandeling met compressen geen effect had. De temperatuur was intussen subfebriel geworden. De anemie werd bestreden met bloedtransfusies, later ijzer. Hij kreeg geen andere therapie.

Begin 1964 moest patient opnieuw worden opgenomen wegens anemie. Er was toen sinds kort een episcleritis van het linker oog ontstaan. Korte tijd later ontstonden plotseling slikkklachten met pijn, spontaan en bij palpatie van het larynx-skelet. De heesheid zou in die tijd ook zijn verergerd. Bij indirecte laryngoscopie en oesophagoscopie werden geen evidente afwijkingen gevonden behalve een sterke slijmophoping. De ademhaling was niet belemmerd. Ook deze verschijnselen verdwenen spontaan. De bezinkingssnelheid bleef sterk verhoogd, evenals het gammaglobulinegehalte van het serum. Hoewel de oren nu een normaal aspect hadden werd een proefexcisie genomen uit de rechter oorschelp (T 204.746). Hierin werd in het perichondrium een voornamelijk uit mononucleaire cellen bestaand ontstekingsinfiltraat gezien. Het kraakbeen leek niet afwijkend. Medio 1964 recideverden de gewrichtsklachten. Er ontstonden zwelling en spontane en tangentiële drukpijn van pols- en handgewrichten. Ook was er weer pijn in de knieën en ellebogen.

In deze periode waren er ook huidafwijkingen, die geduid werden als „urticaria”. Hij gebruikte in die tijd geen medicamenten, kreeg ook geen transfusies.

Wegens geleidelijk toenemend gehoorverlies werd een audiogram gemaakt, dat duidde op perceptieve slechthorendheid (Dr. J. van Weering).

In sept. 1964 zagen wij hem voor het eerst. Er bestonden toen huidafwijkingen, vooral op de onderarmen, in de vorm van licht verheven nodi met een diameter van ongeveer

TABEL 16. *Enkele gegevens betreffende het laboratoriumonderzoek van patiënt R.K.*

	aug. '63	jan. '64	sept. '64	apr. '65	dec. '65
BSE, mm 1e uur	152	158	133	90	
Hb, gr%	7,3	8,0	9,7	11,3	
leuc./mm <sup>3</sup>	6500	6400	4800	5700	
eos./leuc./mm <sup>3</sup> of %	2%		1%	6 × 11	
Tot. serum Eiwit, gr%	7,1	7,5	7,45	7,18	7,22
albumine, gr% = %v. T.E.	2,42 = 34	2,40 = 32	2,01 = 27	3,19 = 44,5	2,45 = 34
alfa-1-glob.	0,21 = 3	0,30 = 4	0,23 = 3	0,42 = 5,9	0,36 = 5,0 g
alfa-2-glob.	0,57 = 8	0,83 = 11	0,52 = 7	0,69 = 9,6	0,64 = 8,8
bèta glob.	0,78 = 11	0,52 = 7	1,04 = 14	1,03 = 14,3	0,52 = 7,2
gamma glob.	3,12 = 44	3,45 = 46	3,65 = 49	1,85 = 25,7	3,25 = 45
immuunglob. G, mg/ml	verhoogd*			18,7	35,7
A	verhoogd*			4,8	7,6
M	normaal*			0,8	0,5
antikern a.st. (fluor.)			pos.	neg.	neg.
perinucl. fluor.			neg.	neg.	neg.
ACT met kernen			pos.	neg.	neg.
leuc.			zw. pos.	neg.	
thromb.			zw. pos.	neg.	
schildklier a.st.			neg.		neg.
anti-parietaalcel a.st.			neg.		
skeletspier a.st.					neg.
serol. reuma reacties			neg.	neg.	
hydroxyprolinurie, mg/24 u.			60	29	
glycosaminogl. urie mg/24 u. (mg/gr creat)			3,5 (4.0)	3,5 (4.2)	

\* Immuno-electroforese



0,5 centimeter, rood van kleur, die geïndureerd aanvoelden en niet pijnlijk waren. Deze zouden wisselend aanwezig geweest zijn en zich op vele plaatsen aan de extremiteiten gemanifesteerd hebben. De interfalangeale gewrichten van beide handen waren verdikt en drukgevoelig, evenals beide polsgewrichten. Het rechter ellebooggewricht kon niet volledig gestrekt worden. Aan de overige gewrichten geen afwijkingen, behalve licht kraken in de knieën. De stem was ook weer hees. Er bestond nog een matige vaat-injectie van de rechter conjunctiva bulbi. De oorschelpen waren dun, maar zagen er verder normaal uit, met ook een normale consistentie. Aan de neus werd niets bijzonders gezien. Er waren tekenen van longemfyseem. Een vrij luide holo-systolische soufflé was hoorbaar met een maximum boven de tweede intercostaalruimte rechts en hoorbaar over het gehele aortatraject. Er bestond tevens een kort, zacht diastolisch geruisje. De hartactie was totaal irregulair. Een elektrocardiogram toonde nu atriumfibrilleren. Hematocriet 29%, erythrocyten  $2.1 \times 10^6$  per  $\text{mm}^3$ . Normale differentiatie van de leucocyten, geen eosinofilie, thrombocyten 85.000/ $\text{mm}^3$ . LE cellen waren niet aantoonbaar. Een proefexcisie uit één der huidafwijkingen toonde bij microscopisch onderzoek (T 202.174) een normale epidermis. In de subcutis bevond zich een grotere vene, waarvan de wand en de naaste omgeving een diffuse infiltratie toonde, met zowel mono- als polynucleaire cellen en vrij veel eosinofielen. Het lumen was sterk vernauwd en ten dele opgevuld met granulatief weefsel (fig. 28). Bovendien waren talrijke kleinere vaatjes, arteriën zowel als venen, in de diepere corium lagen en op de grens met de subcutis, door infiltraat omgeven (fig. 29).

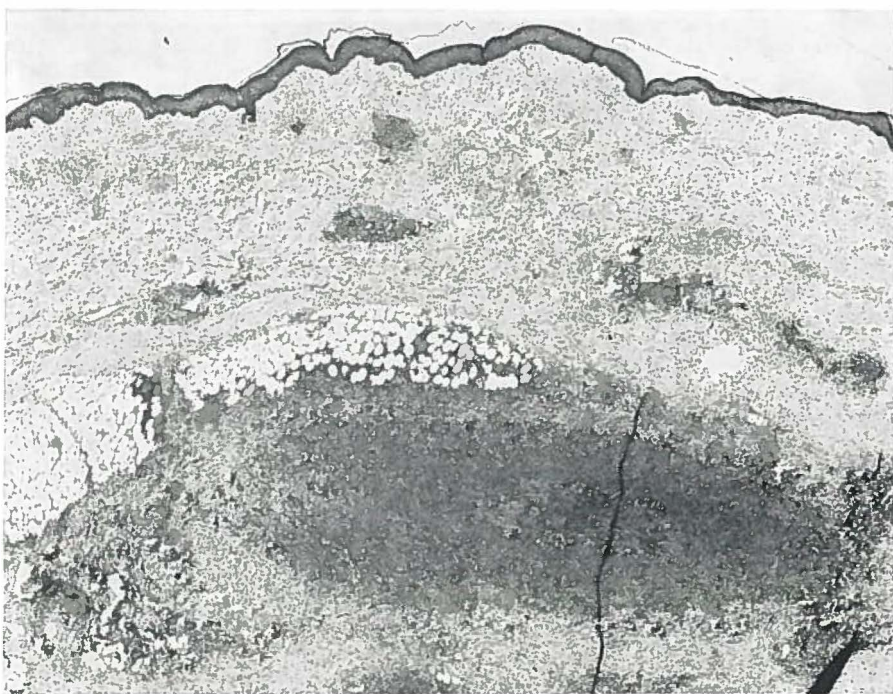


Fig. 28. Huidbiopsie R.K. (T 202.174) H.E. 30×.  
Phlebitis, voor beschrijving zie tekst blz. 95.

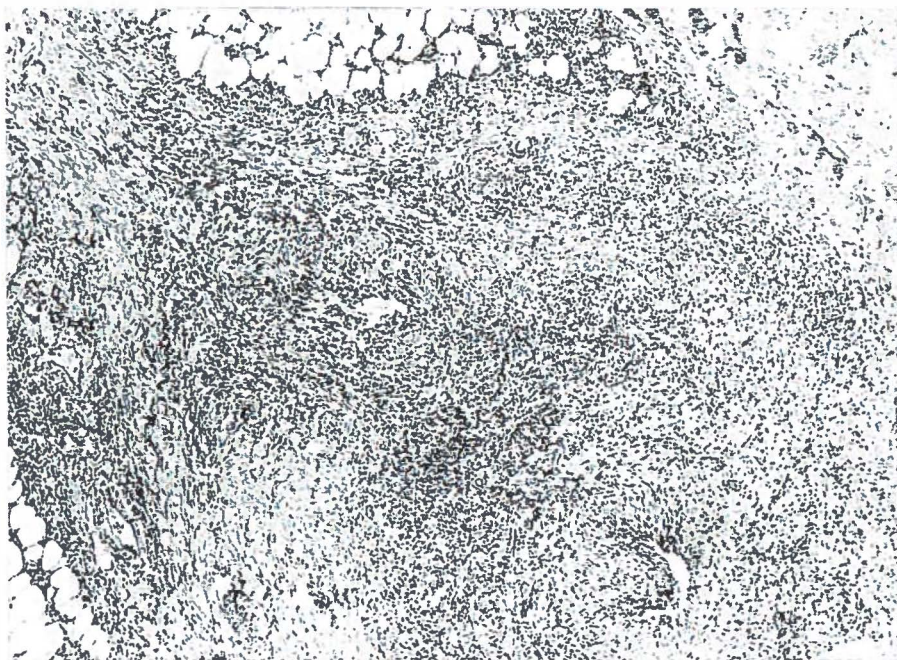


Fig. 29. Huidbiopsie R.K. (T 202.174) H.E. 80 $\times$ .  
Vasculitis, voor beschrijving zie tekst.

De hier waargenomen histologische veranderingen pasten bij het klinische beeld van een phlebitis migrans.

Patiënt werd in april 1965 opgenomen in de Interne Kliniek. In deze periode had hij weinig last, behalve van de anemie. Inmiddels was elders een proefbehandeling met prednisolon (30 mg per dag) ingesteld, waarop de huidafwijkingen waren verdwenen. De prednisolon werd spoedig weer geleidelijk gestaakt. Hij werd verder behandeld met digitalis wegens het boezemfibrilleren. De fysisch-diagnostische bevindingen waren onveranderd, met nu duidelijke tekenen van een aortastenose en geringe insufficiëntie. Er bestond een benigne prostaathypertrofie. Bij scintigrafie van de schildklier bleek hoog in de thorax opname van  $J^{131}$  te bestaan, overeenkomend met de schaduw op de thoraxfoto, die onveranderd bleef. De overlevingsduur van de erythrocyten, bepaald met behulp van met  $Cr^{51}$  gemerkte cellen was normaal. Onderzoek van de bloedstolling toonde geen afwijkingen, alleen het aantal thrombocyten was laag normaal en lag nu even boven 100.000 per  $mm^3$ . Een beenmergpunctaat liet, behalve een matig actieve erythropoiese, geen afwijkingen zien. De enige verklaring voor de recidiverende anemie was het wisselende occult bloedverlies uit de tractus digestivus, mogelijk in combinatie met een niet optimale erythropoiese. Voor het bloedverlies werd opnieuw geen bevredigende oorzaak gevonden.

Röntgenologisch onderzoek van de hele tractus digestivus was ook nu negatief. X-foto's van handen en voeten, knieën en ellebogen lieten opnieuw alleen arthrosis deformans van matige ernst zien. Bij rectoscopie werd een klein rectumpoliepje gevonden, waaruit een proefexcisie werd genomen. Dit toonde microscopisch het beeld van een adenocar-

cinoom (T 211.967). Merkwaardigerwijze gelukte het later niet de poliep terug te vinden.

Hierna traden geleidelijk weer verschijnselen op van decompensatio cordis, nog verergerd door de anemie waarvoor herhaaldelijk transfusies nodig waren. Afwijkingen aan oren, neus, gewrichten of andere kraakbeenlocalisaties hebben zich niet meer voorgedaan. Wel recideeerde de episcleritis, die overging in een scleritis, nog enkele malen. In 1966 is hij onder het beeld van een onbehandelbare insufficiëntia cordis overleden. *Obductie* (S 18366). Er werd een ernstige aortaklep stenose met veel kalk gevonden. Er waren tekenen van een langdurig bestaande decompensatio cordis en een sterke gegeneraliseerde arteriosclerose, die onder meer tot beginnende schrompelnieren geleid had. Er was een klein aneurysma in de aorta abdominalis eveneens op basis van de arteriosclerose. De ogen toonden scleritis en episcleritis.

Het ruimte innemende proces in het mediastinum bestond inderdaad uit intrathoracaal, overigens normaal, schildklierweefsel.

In het maagdarmlkanaal werd geen verklaring voor het chronische bloedverlies gevonden, ook het rectum was normaal.

Nergens werden afwijkingen in de zin van een vasculitis gezien. Het kraakbeen van ribben, larynx, lagere luchtwegen en kniegewrichten toonde geen afwijkingen.

#### EPICRISE

Bij een 71-jarige man traden gedurende een periode van 1,5 jaar ontstekingsverschijnselen op aan oorschelpen, neusrug, enkele gewrichten en later mogelijk ook in de larynx, die steeds spontaan na enkele weken zonder resten verdwenen. Verder waren er voorbijgaande huidafwijkingen, die klinisch zowel als histologisch deden denken aan een phlebitis migrans.

Tenslotte bestond een hardnekkige episcleritis en later scleritis van beide ogen. Eén en ander ging vergezeld van een hyper-gammaglobulinemie, door verhoging van de immuunglobulinen A en G. De erythrocyten bezinkingssnelheid was zeer sterk verhoogd. Gedurende enige tijd waren antikern antilichamen aantoonbaar. Een biopsie uit een oorschelp, genomen na verdwijnen van de acute verschijnselen, toonde perichondritis met mononucleair infiltraat, zonder aantasting van kraakbeen. Een anemie werd ten dele verklaard door chronisch bloedverlies uit de tractus digestivus, waarvoor geen oorzaak werd gevonden. Hij overleed aan een decompensatio cordis tengevolge van een sclerotische aortaklepstenose en anemie. Bij obductie werden aan kraakbeen geen afwijkingen gevonden.

J. v.d. K. geboren 1887.

*Voorgeschiedenis en ziektebegin.* Bij een pre-operatief onderzoek (hernia inguinalis) in jan. 1965, bleek bij deze 77-jarige man een sterk verhoogde bezinkingssnelheid en een subfebrile temperatuur te bestaan. Hij leed sinds vele jaren aan een chronische astmatische bronchitis, maar was overigens altijd gezond. De kortademigheidsklachten waren de laatste tijd verergerd, maar symptomen van acute luchtweginfectie had hij niet bemerkt. Wel vermagerde hij wat. Sinds vier maanden werd hij behandeld voor een episcleritis van het linker oog.

*Onderzoek.* Bij opneming in de Interne afdeling van het St. Franciscus Gasthuis te Rotterdam (Dr. J. B. H. J. Trimbos, internist) bleek een duidelijke arteriosclerose te bestaan. De episcleritis links was nog aanwezig. Er waren tekenen van chronische astmatische bronchitis en longemfyseem. De schildklier was niet palpabel, patiënt was klinisch

TABEL 17. *Enkele gegevens van het laboratoriumonderzoek van patiënt J. v.d. K.*

	jan. '65	maart '65	okt. '65	mei '66	mei '67
BSE, mm 1e uur	105	122, gedef. 62	131	47	84
Hb, gr%	12,8		8,7	12,9	10,9
leuc./mm <sup>3</sup>	6500		4200	7000	5800
eos.leuc./mm <sup>3</sup> of %	0%		1%		
Tot. serum Eiwit, gr%	6,6	6,5	5,7	6,23	6,49
albumine, gr% = %v.T.E.	2,67 = 40,5	2,13 = 32,7	2,50 = 50,4	3,48 = 55,8	2,87 = 44,2
alfa-1 glob.	0,46 = 6,9	0,40 = 6,3	0,40 = 8,1	0,33 = 5,3	0,37 = 5,7
alfa-2 glob.	1,03 = 15,6	0,87 = 13,4	0,65 = 13,1	0,58 = 9,3	0,86 = 13,3
bèta glob.	1,06 = 15,1	0,85 = 13,0	0,66 = 13,3	0,67 = 10,8	0,96 = 14,8
gamma glob.	1,38 = 20,9	2,22 = 34,6	0,75 = 15,1	1,17 = 18,8	1,43 = 22,0
immuunglob. G, mg/ml		32,7	12,9		27,2
A		verhoogd*	5,6		6,8
M		0,9	0,7		0,6
anti-kern a.st. (fluor.)		neg.	neg.		neg.
perinucl. fluor.		neg.	neg.		neg.
ACT met kernen		zw. pos.	zw. pos.		zw. pos.
leuc.		neg.			
thromb.		neg.			
schildklier a.st. PHR		pos. 1 : 3200	neg.		neg.
schildklier fluoresc.		neg.			
parietaalcel a.st.		neg.			
skeletspier a.st.		neg.			
serol. reuma reacties		neg.	neg.		neg.
hydroxyprolinurie, mg/24 u.		35			14,1
glycosaminogl. urie mg/24 u. (mg/gr creat)					4,0 (5.5)

\* immunoelectroforese



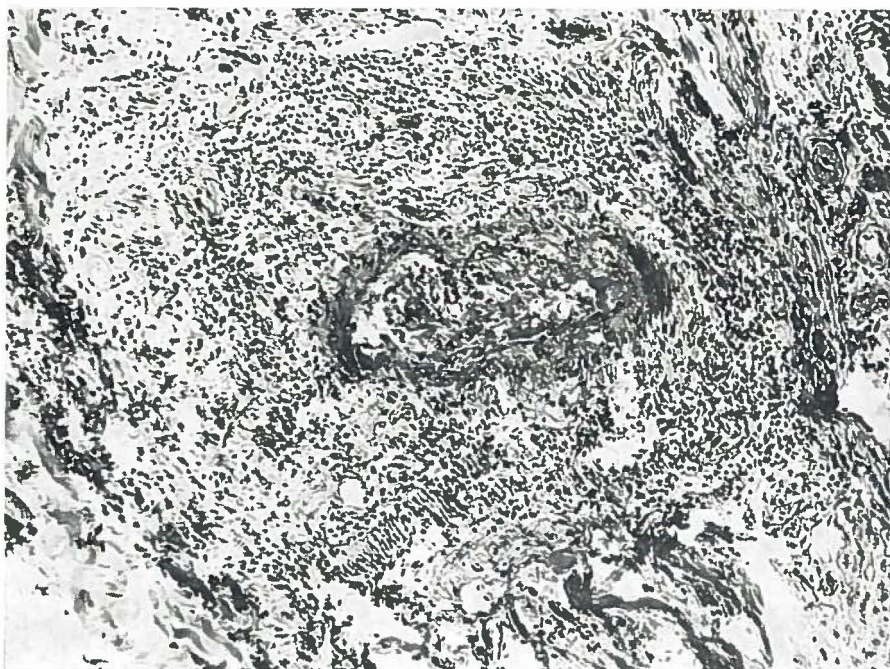


Fig. 30. Huidbiopsie J.v.d.K. H.E. 200  $\times$ .  
Arteriitis, voor beschrijving zie tekst.

euthyreoïd. Op de huid van de onderarmen en -benen waren een aantal niet verheven, rood-paarse vlekken met een diameter van ongeveer 1 cm te zien. Patiënt was tevoren niet met geneesmiddelen behandeld.

*Laboratoriumgegevens.* Deze zijn ten dele weergegeven in tabel 17. Differentiatie van het witte bloedbeeld: staafk. 2%, segm. 80%, lymfoc. 14%, monoc. 4%. Onderzoek van urine, nier- en leverfuncties was normaal. De urine bevatte geen Bence Jones eiwit. Aminoacidurie kwantitatief en kwalitatief normaal. Immunoelectroforese toonde een verhoging van de immuunglobulinen A en G. Er bestond geen paraproteïnemie. In een beenmergpunctaat werd enige toeneming van normale plasmacellen gezien. Overigens toonde het geen bijzonderheden. Luesserologie was negatief, tuberculine reacties waren positief.

Bij röntgenologisch onderzoek van het maagdarmkanaal bleken, behalve colon divertikels, geen afwijkingen. Het maagsap bevatte vrij zuur. Een galblaasfoto met oraal contrast gaf geen uitscheiding te zien. Na intraveneuze toediening van biligrafine ontstond een vage galblaasvulling. Hieraan en aan de galwegen waren geen afwijkingen zichtbaar. Een intraveneus pyelogram was normaal. Op de röntgenfoto van de thorax zag men geen bijzondere afwijkingen. Een elektrocardiogram was normaal. In een proefexcisie\*) uit een van de bij opname aanwezige huidafwijkingen werd bij microscopisch onderzoek (fig. 30) in het corium een kleine arterie aangetroffen met een sterk

\*) De preparaten van het huidbiopt werden door Dr. F. C. Kuipers aan ons afgestaan.

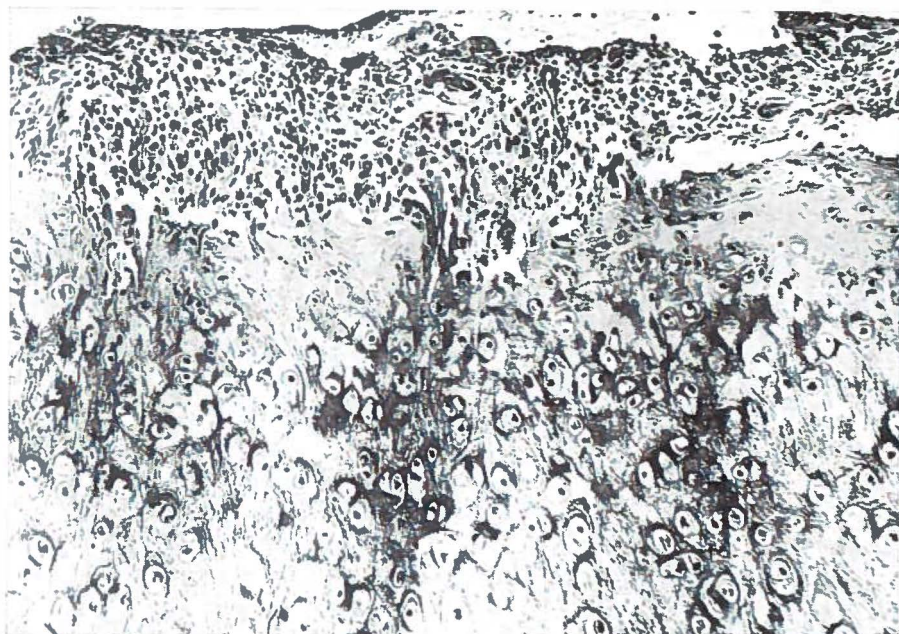


Fig. 31. Oorschelp biopsie J.v.d.K. (7242) H.E. 200 $\times$ .  
Perichondritis met aantasting van het kraakbeen. Voor beschrijving zie tekst.

verdikte wand, waarin een infiltraat met mono- en polynucleaire cellen. Eosinofielen werden niet gezien. Het lumen was geoblitereerd en gevuld met granulatieweefsel. De vaatwand was overigens wel intact, er bestond geen necrose. Er was hier sprake van een vasculitis (arteriitis), waarvan de aard niet duidelijk was.

*Verloop.* Een luchtweginfectie (pneumococcon en hemophilus influenzae) werd behandeld met penicilline en streptomycine, waarop zich een exantheem ontwikkelde met stijging van de temperatuur, hetgeen werd toegeschreven aan een overgevoeligheid voor penicilline. Deze verschijnselen verdwenen na staken hiervan. Twee weken later recideerde de episcleritis, ditmaal aan beide ogen. Kort hierna werd plotseling, zonder aanwijsbare oorzaak, de rechter oorschelp pijnlijk. Er ontstond een diffuse zwelling, waarvan alleen het oorlelletje vrij bleef. Het oor was rood en warm. Aanraking deed de pijn verergeren. De meatus acusticus externus was licht vernauwd door de zwelling. Deze afwijkingen gingen gepaard met temperatuurverhoging tot 38,5°C. Locale therapie met vochtige verbanden had weinig invloed. Het gehoor veranderde niet.

In de loop van enkele weken trad spontaan geleidelijk weer verbetering op. In deze fase werd een biopsie\*) uit de helix genomen (7242). De kraakbeenplaat als geheel was intact, maar het perichondrium was vervangen door een zoom van vaat- en celrijk granulatieweefsel, dat op verschillende plaatsen in het kraakbeen binnendrong. Dit was hierdoor onregelmatig begrensd en in deze gebieden ook verminderd metachromatisch kleurbaar. De dieper liggende gedeelten waren echter niet afwijkend (fig. 31).

\*) Door de medewerking van Dr. J. B. H. J. Trimbos kon de oorschelpbiopsie in Groningen worden bewerkt.

Wegens bilaterale, temporaal gelocaliseerde hoofdpijn werd nog een biopsie verricht uit de arteria temporalis, maar deze toonde geen tekenen van arteriitis.

Tenslotte werd begonnen met toediening van 25 mg prednisolon per dag (april 1965). Hierop verbeterden de verschijnselen aan het rechteroor spoedig. De oorschelp her kreeg zijn normale vorm en consistentie nagenoeg en het kraakbeen leek onverminderd aanwezig. De episcleritis genas. De temperatuur werd normaal. De bezinkingssnelheid van de erythrocyten en het serum-gammaglobuline gehalte daalden.

De prednisolon dosering was inmiddels tot 10 mg geminderd, toen enkele weken later dezelfde verschijnselen aan de linker oorschelp ontstonden. Bij die gelegenheid klaagde hij ook over pijn in de interfalangeale gewrichten van beide handen, die gezwollen en drukpijnlijk waren. Röntgenfoto's toonden geen afwijkingen. Na tijdelijke verhoging van de dosis prednisolon tot 40 mgr gingen de afwijkingen terug, maar gedurende enkele maanden deed zich nog twee maal een korte episode voor met ontstekingsverschijnselen vooral aan de linker oorschelp, maar met steeds een restloos herstel. Tijdens deze episoden steeg de bezinkingssnelheid weer tot meer dan 100 mm. Een operatie wegens beklemd dubbelzijdige hernia inguinalis verdroeg hij zonder complicaties.

In augustus 1965 ontstond pijn rechts naast het sternum. Het ribkraakbeen van de 7e en 8e rib rechts bleek verdikt en drukpijnlijk te zijn. Patiënt klaagde toen ook over pijn in beide knieën en ellebogen en in de vingers. Het rechter ellebooggewricht was lateraal rood en gezwollen evenals enkele interfalangeale vingergewrichten. Overigens was bij onderzoek noch röntgenologisch iets bijzonders te vinden. Oogafwijkingen waren er nu niet. De verschijnselen verdwenen weer na tijdelijke verhoging van de prednisolondosis tot 40 mg. Er was een hypochrome anemie ontstaan, die werd verergerd door een bloeding uit een colon divertikel (febr. '66). Hoewel het ijzertekort werd aangevuld en hij geen bloed meer verloor werd toch het hemoglobinegehalte nooit helemaal normaal. Bronchusinfecties waren er in deze fase niet, patiënt had ook geen pulmonale klachten. Op basis van een prostaat hypertrofie trad enkele malen een urineweginfectie op. Er was een geringe vermindering van de nierfunctie (serumcreatinine 2.1 mg%). In de loop van 1966 werd de hoeveelheid prednisolon geleidelijk verminderd, zonder dat zich iets bijzonders voordeed.

Medio 1967 werd hij nog eens opgenomen wegens pijnlijkheid en stijfheid van de vingergewrichten en wegens anorexie. Kort na opneming ontstonden duivenei grote pijnlijke zwellingen van beide submaxillaire speekselklieren, waarvan de oorzaak niet duidelijk was. Pathologisch anatomisch onderzoek (Dr. F. C. Kuipers) van een punctaat liet, behalve wat ontstekingscellen, normaal speekselklierweefsel zien. Ogen en neus toonden geen bijzonderheden. Beide oorschelpen waren enigszins slap en atrofisch maar met normale contouren en ze bevatten zeker nog elastisch kraakbeen. Het larynxskelet en ribkraakbeen waren normaal voor de leeftijd. Het onderzoek van de longen was conform dat in 1965. Aan de handen was alleen een lichte spoelvormige niet pijnlijke verdikking van enkele vingergewrichten opmerkelijk. De overige gewrichten toonden geen afwijkingen. Behalve een tot drie vingerbreed palpabele vrij vaste lever, was het overige lichamelijk onderzoek normaal. De temperatuur was subfebriel, maar daalde na genezing van een panaritium. De leverfunctie was ongestoord (alkalische fosfatase en transaminasen). Een glucose belastingcurve verliep nu licht diabetisch (steroïd diabetes?). Opnieuw volgde een periode zonder klachten. De toediening van 10-15 mg prednisolon per dag bleef gehandhaafd.

Eind 1967 ontstonden in korte tijd verschijnselen van een sepsis, waaraan hij overleed.

*Obductie* (Pathologisch Anatomisch Laboratorium St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam, Dr. F. C. Kuipers). Hierbij werd een cholangitis gevonden, met stenen in de galblaas en de ductus choledochus en septische abcèsjes in hart, nieren en aan de vingers. Er bestond verder een gegeneraliseerde arterio- en arteriolosclerose, longemfyseem, diverticulosis coli en een benige prostaat hypertrofie. De schildklier toonde microscopisch



geen bijzonderheden. Aan kraakbeen uit larynx, trachea, bronchi, ribben en wervels werden geen afwijkingen gezien.

#### EPICRISE

Een 77-jarige man met chronische bronchitis, maakte gedurende 1,5 jaar enkele recidieven door van episcleritis van beide ogen, voornamelijk in het perichondrium gelocaliseerde ontsteking van de oorschelpen, gewrichtsklachten en een episode met verschijnselen van ribkraakbeenontsteking. Verder waren er voorbijgaande en niet goed te duiden huidafwijkingen. Er bestonden later aanwijzingen voor een penicilline allergie. De bezinkingssnelheid was steeds zeer hoog. Een anemie kon althans ten dele aan ijzergebrek worden toegeschreven. De hypergammaglobulinemie, die in de fase met acute afwijkingen optrad, beruiste op een verhoging van de immuunglobulinen A en G. Er waren in die tijd tegen thyreoglobuline gerichte auto-antistoffen aantoonbaar.

Patiënt werd met wisselende doses (7,5-40 mg) prednisolon behandeld. De verschijnselen verbeterden steeds snel na verhoging van de dosering. In de drie jaar die volgden werden geen afwijkingen aan kraakbeenhoudende lichaamsdelen meer waargenomen, terwijl de toediening van prednisolon in een onderhoudsdosering werd voortgezet.

Hij overleed aan een sepsis vanuit een etterige cholangitis. Bij obductie werden geen afwijkingen aan kraakbeen gevonden.

U. DE B. geboren 1912.

*Voorafgaande symptomen en ziektebegin.* Behoudens een chronische hoest was deze 52-jarige man altijd gezond geweest, tot hij in 1964 klachten kreeg van een geleidelijk toenemende slechthorendheid en suizen van het linkeroor. Er werd een tubair catarrh vastgesteld, maar overigens konden geen afwijkingen worden gevonden (Dr. J. Iwema, K.N.O.-arts te Leeuwarden). Röntgenopnamen van de bijholten waren normaal. Deze klachten verdwenen tenslotte grotendeels, maar hij werd geleidelijk meer vermoeid, de eetlust verminderde. Ook kreeg hij pijn in de thorax met een niet-produktieve hoest. Enkele weken later ontstonden acute gewrichtsklachten, eerst in de handen, daarna ook in de schouders, knieën en heupen, met zwelling, pijn en tijdelijk contracturen in de metacarpofalangeale en proximale interfalangeale gewrichten. Hij was ernstig ziek met koorts tot 39,8°C en werd opgenomen in het Diaconessenhuis te Leeuwarden (Dr. G. E. Hakman internist en Dr. P. Kaspers, reumatoloog).

*Onderzoek.* Patiënt klaagde over pijn in de keel, waar op het pallatum molle en de pharynxwand een beslag met bullae zichtbaar was. De stem was nagenoeg afoon. De vinger-gewrichten van beide handen waren gezwollen en rood, met spontane- en drukpijn en bewegingsbeperking. Aan de dorsale zijde van de proximale interfalangeale gewrichten bestonden hematomen. Aan hart, longen en buikorganen werden geen afwijkingen gevonden. De bloeddruk bedroeg 140/90 mm Hg.

*Laboratoriumgegevens.* Een aantal hiervan zijn vermeld in tabel 18. Hematocriet 33%, erythrocyten  $3,32 \times 10^6$  per  $\text{mm}^3$ . MCV  $96\mu^3$ , MCH 31pg, MCHC 31%; verdeling van de witte bloedcellen: eosinof. 1%, segm. 82%, lymf. 17%. Serumijzer 267%. Bloedstolling, nier- en leverfunctie waren normaal. De urine bevatte éénmaal een spoor eiwit, maar was overigens normaal, ook het sediment. In de faeces geen occult bloed. De antistreptolysine titer bedroeg minder dan 100 E per ml. Uit de keel en uit het bloed werden geen bacteriën gekweekt. Röntgenologisch onderzoek van de thorax toonde bij herhaling geen afwijkingen.



*Fig. 32. Rechter oorschelp van pat. U.de.B. 1 week na het ontstaan van de afwijkingen, toen deze al weer enigszins verbeterden. De lobulus en antitragus zijn niet aangedaan.*

*Verloop.* Aanvankelijk, ten dele nog voor opneming, werd patiënt behandeld met salicylaten, zonder enig succes. Deze werden vervangen door penicilline en streptomycine, eveneens zonder resultaat. Intussen was de neusrug rood, gezwollen en pijnlijk geworden. Er werden aan de neus overigens geen afwijkingen met name geen ulceratie gevonden. Tenslotte begon men met toediening van 30 mg prednisolon per dag. Hierop daalde de temperatuur tot subfebriele waarden en verbeterden de gewrichtsverschijnselen en de algemene toestand. Ook de neusrug werd weer normaal en behield zijn vorm. De keelafwijkingen verdwenen en de stem kwam terug. Op röntgenfoto's van de gewrichten waren geen afwijkingen te zien. De bezinkingssnelheid bleef echter meer dan 100 mm. De prednisolon therapie was inmiddels gestaakt, waarop de temperatuur weer steeg. Korte tijd later ontstond een zwelling en rode verkleuring van de rechter oorschelp, met uitzondering van de lobulus en de antitragus (fig. 32). Het oor was hevig

TABEL 18. *Enkele gegevens betreffende het laboratoriumonderzoek van patiënt U. de B.*

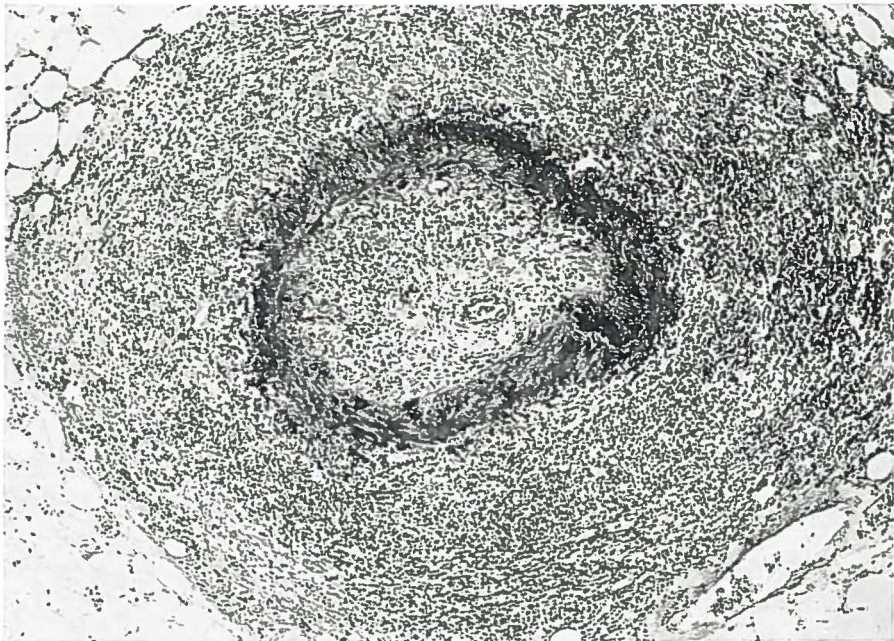
	jan. '65	mei '65	jan. '66
BSE, mm 1e uur	125		115
Hb, gr%	10,4		9,9
leuc./mm <sup>3</sup>	15,300		13,00
eos. leuc./mm <sup>3</sup> %	1%		9%
Tot. serum Eiwit, gr%	6,5	7,9	6,7
albumine, gr% = %v.T.E.	2,33 = 35,8	2,87 = 36,4	2,25 = 33,5
alfa-1 glob.	0,49 = 7,6	0,35 = 4,4	0,57 = 8,5
alfa-2 glob.	1,18 = 18,2	0,77 = 9,7	1,10 = 16,4
bèta glob.	0,82 = 12,6	0,73 = 9,3	1,48 = 22,0
gamma glob.	1,68 = 25,8	3,18 = 40,2	1,30 = 19,4
immuunglob. G, mg/ml	verhoogd*	verhoogd*	22
A	verhoogd*	verhoogd*	4,9
M	normaal*	normaal*	0,4
anti-kern a.st. (fluor.)	pos.		neg.
perinucl. fluor.	neg.		neg.
ACT met kernen		pos.	neg.
leuc.		neg.	
thromb.		neg.	
schildklier a.st.			neg.
anti-parietaalcel a.st.		neg.	
skeletspier a.st.			neg.
serol. reuma reacties	Rose neg.		neg.
	Latex 1 : 40		

\* immunoelectroforese

pijnlijk, spontaan en bij aanraken. De zwelling voelde bij palpatie enigszins onregelmatig, hobbelig aan. De meatus acusticus externus was niet vernauwd en het gehoor veranderde niet. Patiënt werd nu behandeld met chloroquine difosfaat (Resochin) 500 mg per dag. Hoewel de ontstekingsverschijnselen aan het oor verbeterden, ging de temperatuur weer omhoog tot 40°C. Aan het rechter oog werden nu symptomen van een episcleritis zichtbaar. Opnieuw kreeg hij prednisolon in een dosering van 15 mg per dag waarop in het verloop van enkele weken alle verschijnselen teruggingen. De rechter oorschelp toonde geen restverschijnselen. De corticosteroiden zijn weer spoedig gestaakt en de behandeling werd voortgezet met chloroquine-difosfaat en ijzer. Herhaaldelijk ontstonden recidieven van de episcleritis. Tijdelijk was hiervoor weer prednisolon toediening noodzakelijk.

De bezinkingssnelheid bleef intussen zeer hoog. De anemie verbeterde, maar het hemoglobinegehalte werd niet geheel normaal. Vier maanden na de acute episode was hij overigens in redelijke conditie, hoewel nog snel vermoed. Bij fysisch onderzoek bestond er nog een lichte stijfheid in enkele vingergewrichten en in de schouders. De bloeddruk was 150/90 mm Hg. De rechter oorschelp was normaal van consistentie. Aan de neusrug en de ogen was bij die gelegenheid eveneens niets bijzonders waar te nemen. Ook het overige lichamelijke onderzoek was negatief. Een onderzoek van de urine viel toen normaal uit. De nierfunctie werd in deze periode niet gecontroleerd.

Een half jaar later ging de algemene toestand plotseling snel achteruit. Hij gebruikte toen weer 5 mg prednisolon per dag wegens recidief van de episcleritis. Er werd nu een



*Fig. 33. Obductie U.de.B. (S 5265).  
Necrotiserende arteriitis van een bijnierarterie.  
Het beeld was in alle organen vrijwel identiek.  
Voor de beschrijving zie obductie verslag.*

hypertensie gevonden, 180/120 mm Hg, en een proteïnurie. Het urine sediment bevatte enkele leucocyten en erythrocyten. De bezinkingssnelheid was 115 mm in het eerste uur. Er ontwikkelde zich een snel progressieve nierfunctiestoornis. Afwijkingen van de ogen, gewrichten of andere kraakbeenlocalisaties deden zich niet meer voor. Hij is nog met een hoge dosis corticosteroiden behandeld, maar overleed tenslotte uremisch, 13 maanden na het begin van de ziekte.

*Obductie (S 5265. K. N. van Hemel, patholoog-anatoom te Leeuwarden.)*

Hierbij werden reeds macroscopisch in verschillende organen afwijkingen gevonden. In de longen bestonden verspreide, voornamelijk subpleuraal gelegen, tot 2 cm grote ronde haarden, sommige met holtevorming. De grotere en kleinere luchtwegen waren normaal, zonder ulceraties en met een intact kraakbeenskelet.

Er waren voorts tekenen van een fibrineuse pericarditis en van een endocarditis, vooral van de linker boezem en de mitraal kleppen.

Beide nieren toonden zowel aan het oppervlak als op de doorsnede multipale weke haarden. De papillen waren necrotisch.

Meerdere gewrichten, vooral van de handen, waren gezwollen.

Bij microscopisch onderzoek werden in vrijwel alle organen ontstekingsverschijnselen aangetroffen aan kleine en middelgrote arteriën en venen (fig. 33). Deze bestonden uit dichte ontstekingsinfiltraten en granulatiweefsel in en rondom de vaatwanden. Hierin werden ook meerkernige reuscellen aangetroffen. De media was geheel of lokaal te gronde gegaan en toonde fibrinoïde necrose. Het lumen van de vaten was geoblite-

reerd door granulatieweefsel. Op verschillende plaatsen bestond een beginnende recanaliserende. Ook werden georganiseerde thrombi aangetroffen. De meeste vaatafwijkingen leken al van wat oudere datum te zijn.

In de longen bestonden naast de arteriïden grote necrosehaarden. Sommige hiervan waren geabcedeerd. De hogere luchtwegen waren normaal. Ook in de thoraxwand, de nieren, bijnieren, pancreas, lever en maagwand werden dezelfde vaatafwijkingen gevonden.

De nieren toonden veel interstitieel infiltraat, gebieden met necrose en ook necrotische papillen. De meeste glomeruli waren hyalien. In de resterende glomeruli leken de afwijkingen voornamelijk op ischaemie te berusten. Het kraakbeen van ribben, sternoclaviculaire gewrichten en luchtwegen toonde geen afwijkingen. Andere gewrichten werden niet onderzocht.

De schildklier was normaal. De aorta toonde een matige atheromatose, maar overigens geen afwijkingen. Aan de mitraalkleppen bestond een diffuse ontsteking, met lokale fibrinoïde necrose en een thrombus op het oppervlak. Soortgelijke afwijkingen werden ook gezien aan het endocard van de linkerboezem.

De pathologisch-anatomische diagnose luidde necrotiserende angiitis, mogelijk granulomatose van Wegener.

#### EPICRISE

Bij een 52-jarige man ontstonden in begin 1965 acute arthritis verschijnselen, ontsteking van de neusrug en van de rechter oorschelp, met koorts. Later ontstond een recidiverende episcleritis. Er werd een matige anemie en zeer hoge bezinkingssnelheid gevonden. De immuunglobulinen A en G waren verhoogd. Er werden antistoffen tegen kernen aangetoond.

De verschijnselen reageerden goed op toediening van corticosteroïden, alleen de episcleritis was hardnekkig. Na een jaar ontstond in korte tijd een ernstige hypertensie en progressieve nierinsufficiëntie, waaraan patiënt overleed. Bij obductie werd een necrotiserende angiitis gevonden. Op grond van het pathologisch-anatomisch beeld werd gedacht aan een morbus Wegener, hoewel niet aan alle criteria voor deze diagnose was voldaan. Aan het onderzochte kraakbeen konden geen afwijkingen worden vastgesteld.

R.P. geboren 1893.

*Voorgeschiedenis.* Deze 72-jarige man genoot tot 1965 een goede gezondheid. Meer dan 25 jaar geleden zou hij een pleuritis hebben doorgemaakt. In 1960 had hij in aansluiting aan een pneumonie een longabces. Patiënt is een chronisch hoester, maar had de laatste jaren weinig pulmonale klachten.

*Ziektebegin.* In de zomer van 1965 ontstond plotseling, zonder enige aanleiding en zonder voorafgaande verschijnselen, een diffuse zwelling van de linker oorschelp. Deze was donkerrood en hevig pijnlijk. De gehoorgang bleef droog, het gehoor veranderde niet. Hij weet niet of er temperatuurverhoging bestond, ziek voelde hij zich niet. Ook merkte hij geen andere symptomen op. Het verschijnsel was hinderlijk en hardnekkig, maar verdween tenslotte zonder behandeling na ongeveer 2 maanden.

In november van hetzelfde jaar ontstond een identiek beeld aan het rechteroor.

*Onderzoek.* Bij opneming (Koningin Juliana Ziekenhuis, Hengelo, collega E. M. Heslinga) klaagde hij ook over pijn in de keel, waaraan echter geen afwijkingen waarneembaar waren, behalve drukpijn op het schildkraakbeen en bovenste trachea-ringen. De rechter oorschelp was paars-rood van kleur, sterk gezwollen, warm en pijnlijk bij de



minste aanraking. De meatus acusticus externus was open. Het oorlelletje was ook enigszins verdikt, maar niet pijnlijk. De huid van het oor was intact, er waren geen tekenen van een trauma of van een locale bacteriële infectie. De linker oorschelp had een normale kleur en consistentie. De contouren waren grof met een verdikte helix en antihelix, maar het was niet bekend of dit ook al vóór de recente episode het geval was. Er bestond een matige slechthorendheid, die al jaren aanwezig was. Verder was er een lichte Parkinson tremor.

Aan andere kraakbeen localisaties werd niets afwijkends gevonden, ook de gewrichten waren normaal. Het overige lichamelijke onderzoek leverde behoudens tekenen van arteriosclerose, geen bijzonderheden op. De temperatuur was gedurende de hele op-neming subfebriel.

*Laboratoriumonderzoek.* Enkele gegevens zijn vermeld in tabel 19.

De hematocriet bedroeg 37%, erythrocyten  $4.2 \times 10^6$  per  $\text{mm}^3$ , MCV  $88 \mu^3$ , MCH 24 pg, MCHC 28 gr%. Er werd geen andere oorzaak voor de anemie gevonden dan ijzergebrek (serum Fe 49 y%), mogelijk tengevolge van eenzijdige voeding. Een sternumpunctie werd niet verricht. Leucocyten 7000 per  $\text{mm}^3$ , differentiatie met 7% eosinofielen, overigens normaal. In de telkamer  $30 \times 11$  eosinofiele leucocyten per  $\text{mm}^3$ . Onderzoek van faeces, urine, nier- en leverfuncties viel normaal uit, evenals het serum Ca, P en urinezuur. Op het elektrocardiogram van het serum was geen scherpe band in het bèta-gamma gebied zichtbaar. Immunoelectroforese toonde een verhoging van IgA en IgG. Er was geen Bence Jones eiwit in de urine aantoonbaar (agar dubbeldiffusie volgens Ouchterlony). Onderzoek naar LE cellen was negatief, evenals de lues reacties.

TABEL 19. *Enkele laboratoriumgegevens betreffende patiënt R.P.*

	dec. '65	mrt. '67	okt. '68
BSE, mm 1e uur	105		142
Hb, gr%	10,2		7,2
leuc./ $\text{mm}^3$	7000		12.000
eos. leuc./ $\text{mm}^3$ of %	$30 \times 11$		3%
Tot. serum Eiwit, gr%	8,4	8,12	7,1
albumine, gr% = % v.T.E.	3,67 = 43,7	2,55 = 31,4	1,92 = 27
alfa-1 glob.	0,48 = 5,7	0,54 = 6,7	0,42 = 5,9
alfa-2 glob.	0,88 = 10,5	1,17 = 14,4	0,66 = 9,3
bèta glob.	0,98 = 11,7	1,36 = 16,7	0,57 = 8,0
gamma glob.	2,39 = 28,4	2,50 = 30,8	3,53 = 45,8
immuunglob. G, mg/ml	24,7	27	40,9
A	13,5	18,1	17
M	0,8	0,7	1,7
antikern a.st. (fluor.)	neg.		neg.
perinucl. fluor.	neg.		neg.
ACT met kernen	neg.		zwak pos.
leuc.	zwak pos.		
thromb.	zwak pos.		
schildklier a.st.	neg.		neg.
pariëtaalcel a.st.	neg.		
skeletspier a.st.			neg.
serol. reuma reacties	neg.		
hydroxyprolinurie, mg/24 u.	25	30	42
glycosaminogl. urie mg/24 u. (mg/gr creat)		4,3 (6,7)	4,4 (6,8)

Per 24 uur werd 25 mg hydroxyproline met de urine uitgescheiden. Op de thoraxfoto waren oude afwijkingen te zien, onveranderd sinds 1960. Het skelet van schedel, ribben, schoudergordel en wervelkolom was normaal. Het elektrocardiogram toonde, behalve een enkele ventriculaire extrasystole, geen bijzonderheden. Een kweek van de huid en gehoorgang van de rechter oorschelp was negatief.

Er werd een biopsie uit de aangedane oorschelp genomen (T 97124 Dr. A. A. de la Fuente). Deze bestond voornamelijk uit cutis en subcutis met een smalle reep kraakbeen. Tegen het kraakbeen, in het perichondrium, bevond zich vaatrijk granulatieweefsel, dat op enkele plaatsen met kleine uitloperijtjes in het kraakbeen dat er overigens normaal uitzag, doordrong.

In het omgevende losmazige bindweefsel was een ontstekingsinfiltraat aanwezig, voornamelijk bestaande uit lymfocyten en plasmacellen. Er bestond dus een perichondritis met focale aantasting van het aangrenzende kraakbeen. Onder locale therapie met vochtige verbanden gingen de verschijnselen geleidelijk terug.

*Verloop.* Hierna bleef de patiënt gedurende 2 jaar in goede toestand en zonder recidief. Wegens vage gewrichtsklachten werd hij wel met fenylbutazon behandeld. De anemie verbeterde op ijzer, maar het hemoglobinegehalte werd niet helemaal normaal. De bezinkingssnelheid bleef meer dan 100 mm. Een opneming voor nadere analyse, sternumpunctie en zelfs poliklinisch onderzoek werd door patiënt geweigerd. In 1967 waren wij nog eens in de gelegenheid zijn serum en urine te onderzoeken, waarvan de gegevens in tabel 19 zijn weergegeven. In de ( $10\times$  geconcentreerde) urine kon toen Bence Jones eiwit, type Kappa, worden aangetoond (Ouchterlony techniek). Serum

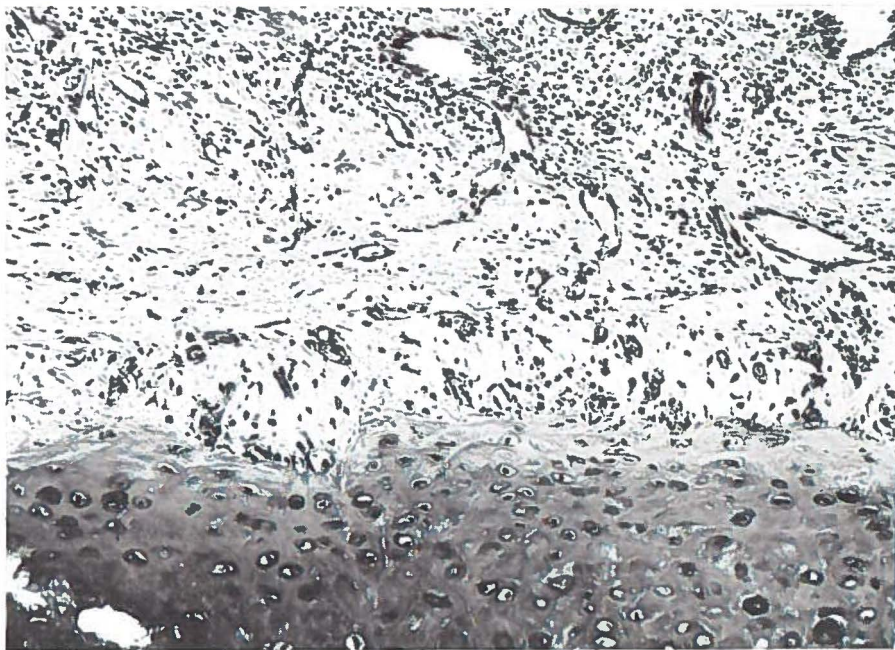


Fig. 34. Oorschelp biopsie pat. R.P. H.E.  $200\times$ .  
Zie tekst.



eiwit elektroforese op cellulose acetaat toonde weer een diffuse verhoging van het gammaglobuline, waarin geen abnormale gradiënt.

Medio 1968 ging de algemene toestand achteruit. In slechte conditie werd hij tenslotte elders opgenomen (Koningin Juliana Ziekenhuis te Hengelo, collega A. J. te Rijdt). Er bestond onder meer een geïnfecteerde decubitus. Patiënt is spoedig daarna overleden. Obductie kon helaas niet worden verricht.

Enkele laboratoriumgegevens werden nog verkregen (tabel 19). In de urine bevond zich een spoor eiwit (kookproef), Bence Jones eiwit positief, type Kappa (in  $4 \times$  geconcentreerde urine met behulp van de Ouchterlony techniek). In het urine sediment enkele leucocyten. Serum creatinine  $0,45 \text{ mg}\%$ . Cellulose acetaat elektroforese van het serum toonde nu een niet scherpe extra band in het overgangsgebied tussen bèta en gamma. Bij immuno-electroforetisch onderzoek werd geen aanwijzing voor het bestaan van een paraproteïne gevonden. Op de thoraxfoto had het ribskelet een diffuus osteoporotisch aspect. Er waren enkele kleine botdefecten zichtbaar in de rechter humerus, clavicula en scapula.

#### EPICRISE

Bij een 71-jarige man deden zich in verloop van een half jaar en schijnbaar zonder aanleiding tweemaal ontstekingsverschijnselen voor aan beide oorschelpen. Een biopsie toonde perichondritis met focale kraakbeenaantasting. Er bestond een sterke diffuse verhoging van het gammaglobuline in het serum, wat bleek te berusten op toename van IgA en IgG.

De oorschelpafwijkingen gingen spontaan terug en lieten geen misvormingen achter. Zij recideerden niet, wel waren er vage gewrichtsklachten. Patiënt onttrok zich vrijwel aan iedere controle. Hij overleed drie jaar later. Er bestonden toen zeer hoge serum spiegels van IgA en IgG, zonder paraproteïne, met in de urine een Bence Jones eiwit. Het bestaan van een multipel myeloom was onwaarschijnlijk.

K. DE L., geboren 1908. Statusnummer 51563.

*Voorafgaande symptomen en ziektebegin.* Deze 58-jarige man was tot eind 1965 gezond, behoudens een lichte chronische hoest en ongeveer 14 jaar tevoren een pneumonie, gecompliceerd door een pleuritis. Er bestond een familiale slechthorendheid.

Eind 1965 ging hij klagen over geleidelijk toenemende en onverklaarde moeheid. Enkele weken later kreeg hij koorts tot  $39^{\circ}\text{C}$  en enige onproductieve hoest. In het gezin kwam in deze periode „griep” voor. Na een week bedrust, waarbij de temperatuur niet daalde, ontstond zonder enige aanleiding pijn over de lengte van de neusrug. Deze werd gezwollen, vooral het middengedeelte, en was hevig pijnlijk bij aanraken. De huid was weinig verkleurd. Er bestond enig oedeem onder de oogleden. Van neusverstopping of enige uitvloed van sereet of pus was geen sprake. Aanwijzingen voor een locale bacteriële ontsteking ontbraken. Toch trad verbetering op tijdens toediening van ampicilline, maar enkele dagen later namen de afwijkingen weer toe. Een en ander leidde tot opname (Gemeentelijk Ziekenhuis Zaandam, Dr. H. J. J. Hansen, K.N.O. arts en Dr. F. van Soeren, internist).

*Onderzoek.* Hierbij werden, behalve bovenbeschreven symptomen, geen bijzonderheden opgemerkt, met name ook niet bij inwendig onderzoek van de neus. Hij werd opnieuw met ampicilline behandeld. Geleidelijk gingen nu de ontstekingsverschijnselen terug en werd de temperatuur normaal.

Een aantal gegevens betreffende het laboratoriumonderzoek zijn vermeld in tabel 20.

TABEL 20. *Enkele gegevens betreffende het laboratoriumonderzoek van patiënt K. de L.*

	maart '66	mei '66	okt. '66	jan. '67	juli/sept. '67	apr. '68	dec. '68
BSE, mm 1e uur	66	79	23	115	136	50	59
Hb. gr%	11,0	10,1	13,1	12,9	10,8	12,0	12,6
leuc./mm <sup>3</sup>	11.000	8800	5300	15.000	11.500	8400	8900
eos.leuc./mm <sup>3</sup> of %		73 × 11	1%		1%		
tot. serumewit, gr%	6,3	6,95	7,12		5,7		6,5
albumine, gr% = % v. T.E.	2,49 = 39,5	3,91 = 56,2	4,24 = 59,5		2,02 = 35,4		3,45 = 53,0
alfa-1 glob.	0,39 = 6,3	0,32 = 4,6	0,31 = 4,3		0,28 = 4,9		0,25 = 3,8
alfa-2 glob.	0,85 = 13,5	0,68 = 9,8	0,76 = 10,7		0,84 = 14,7		0,68 = 10,4
bèta glob.	1,01 = 16	0,64 = 9,2	0,63 = 8,9		0,73 = 12,9		0,92 = 14,2
gamma glob.	1,56 = 24,7	1,40 = 20,2	1,18 = 16,6		1,83 = 32,1		1,20 = 18,5
immuunglob. G., mg/ml	24,6				24,6		
A	2,9				2,8		
M	1,0				0,8		
antikern a.st. (fluor.)	zwak pos.	zwak pos.			zwak. pos	neg.	
perinucl. fluor.	neg.	neg.			neg.	neg.	
ACT met kernen		neg.				neg.	
leuc.		neg.					
thromb.		neg.					
schildklier a.st.		neg.			neg.	neg.	
anti-pariëtaalcel a.st.		neg.				neg.	
skeletspier a.st.		neg.					
serol. reuma reacties	neg.	neg.			neg.	neg.	
hydroxyprolinurie mg/24u	32,7	17					24,6
glycosaminoglycanurie mg/24u	4,4 (4,3)				6,8 (8,1)		4,6 (5,8)
(mg/gr creat.)							

Patiënt bleef zich moe voelen en vermagerde. Het defaecatie-patroon veranderde, de ontlasting werd dun met af en toe bijmenging van bloed en slijm. Nu ontstonden klachten van pijn in de keel, spontaan en bij slikken. De stem werd hees en later afoon. De larynx was pijnlijk bij betasten.

Een tweede opname volgde, nu in de Interne Kliniek te Groningen. De verschijnselen in de keel waren na verloop van een week al weer spontaan wat verbeterd. Bij onderzoek werd nu nog drukpijn aangegeven vooral op het bovenste deel van de larynx en ter hoogte van het os hyoideum. Ook de bovenste trachea-ringen waren drukgevoelig. De stem was nog licht hees. Indirecte laryngoscopie toonde uitsluitend enige hyperemie van beide stembanden. Het overige lichamelijke onderzoek leverde geen bijzonderheden op, met name ook niet in het abdomen en bij rectaal toucher. Het kraakbeen van neus en oren was normaal. Er bestond al langer een zekere mate van slechthorendheid, deze was niet toegenomen.

*Laboratoriumgegevens* (zie ook tabel 20). Hematocriet 35%, erythrocyten  $3,3 \times 10^6$ , MCH 30,6pg; MCV  $106\mu^3$ ; MCHC 29%, reticulocyten 18%/100, differentiatie van de witte bloedcellen: bas. 1 eos. 10 staafk. 6 segm. 51 lymf. 22 monoc. 9 en 1 plasmacel; nadien werden nog regelmatig plasmacellen in het perifere bloed waargenomen.

De urine bevatte een spoor eiwit. In de faeces wisselend bloed, geen wormeieren. Een glucose belastingscurve verliep licht diabetisch.

De volgende onderzoeken vielen normaal uit: trombocyten getal, bloedstolling, urine sediment, creatinine klaring, 24 uren aminoacidurie; in het serum: alkalische fosfatase, SGOT, SGPT, diastase, zure fosfatase, ijzer; resorptie onderzoek (D-xylose test, vitamine A spiegels na orale belasting, vetresorptie coëfficiënt volgens Van de Kamer, Schilling test); onderzoek naar LE cellen; ECG; röntgenologisch onderzoek van de thorax, van handen, voeten, knieën en ellebogen, en van de gehele tractus digestivus, m.n. de laatste ileum lissen en het colon. Beenmerg: levendige erythropoiese, normaal aantal plasmacellen. Rectoscopie: makkelijk bloedend rectumslijmvlies en verspreid kleine ulcera, het beeld van een proctitis. Audiogram: matig symmetrisch perceptieverlies, vooral in het hoge tonen gebied, geheel te rijmen met een familiale vorm van slechthorendheid.

*Verloop.* Tijdens deze opname ontstond voorbijgaande zwelling en pijn in het rechter ellebooggewricht, maar verder deden zich geen nieuwe verschijnselen voor.

Op grond van het geschetste verloop en de bevindingen bij het laboratoriumonderzoek werd het bestaan van een polychondritis recidivans in lichte vorm overwogen. Daarnaast bestond dus een proctitis en een matige anemie. Besloten werd een proefbehandeling met prednisolon in te stellen, in een dosering van 15 mg per dag. Hierop verbeterde de algemene toestand en ook de defaecatie werd normaal. De bezinkingssnelheid en het gammaglobulinegehalte daalden, de anemie herstelde zich. De diabetes was met suikervrij dieet goed te regelen.

In de maanden die volgden verergerden de proctitis verschijnselen weer en zij bleven intermitterend aanwezig ondanks behandeling met o.a. salazosulapyridine en prednisolon clysmata. Pogingen de orale toediening van prednisolon te staken werden steeds door nieuwe ontwikkelingen doorkruist. Zo ontstond, na een onverklaarde episode met koorts en opnieuw sterk verhoogde bezinking, een iritis, later ook een episcleritis, overgaand in een scleritis van het linker oog (jan. 1967, Dr. K. van Walbeek). Er waren passagere gewrichtsklachten, bestaande uit pijn in de linker elleboog en de linker knie. Verder ontstonden infiltraten in de huid van de linker voorvoet, pretibiaal en op de dorsale zijde van de rechter middenhand. Dit waren vluchtige, licht verheven en geïndureerd aanvoelende, pijnlijke nodi met een diameter tot 2 cm, waarboven de huid rood verkleurd was.

Wegens deze verschijnselen, toenemende atrofie vooral van de bovenbeenmusculatuur en temperatuurverhoging tot  $38,5^\circ\text{C}$ , volgde de derde opname, 14 maanden na het begin van de ziekte (Juliana Ziekenhuis Zaanstreek, Dr. F. van Soeren). Hij werd op

dat ogenblik behandeld met 30 mg prednisolon per dag. Behalve de genoemde afwijkingen, werd bij lichamelijk onderzoek niets afwijkends vastgesteld.

Miscroscopisch onderzoek (Prof. Dr. C. A. Wagenvoort) van een proefexcisie uit de huid (T 3747-67) toonde slechts enig ontstekingsinfiltraat in de cutis. De vaten waren normaal. In een spierbiopsie (T 3976-67) uit de linker musculus quadriceps femoris werd een aspecifiek atrofisch beeld gezien. Ook hier waren de vaatjes normaal. Er is toen een drastische poging gedaan om de prednisolon te staken, met de overweging dat de ernstige spieratrofie een gevolg zou kunnen zijn van de therapie. Het gelukte inderdaad de prednisolon toediening geleidelijk te verminderen en tenslotte te stoppen. De huidafwijkingen waren toen al verdwenen, de temperatuur werd later spontaan normaal. De anemie heeft zich ten dele hersteld na parenterale ijzertoediening. Sindsdien is de algemene toestand zonder orale corticosteroïden therapie tot heden, twee jaar later, onveranderd goed gebleven. Alleen de proctitis en colitis van het distale sigmoid is in wisselende mate actief, hetgeen van tijd tot tijd noodzaakte tot lokale behandeling met clysmata. Behalve enkele episoden met vage vluchtige arthralgieën, deden zich aan gewrichten, of andere kraakbeen-houdende lichaamsdelen geen bijzondere verschijnselen meer voor. Ook de oogafwijkingen recidiveerden niet. De spieratrofie heeft zich goed hersteld.

#### EPICRISE

Bij een 58-jarige man manifesteerde zich over een periode van 1 jaar achtereenvolgens ontstekingsverschijnselen aan de neusrug, de larynx en aan enkele gewrichten, steeds met koorts. De afwijkingen neigden tot spontaan en restloos herstel. Verder ontstond een hardnekkige proctitis en colitis van het distale sigmoid en was er een episode met iritis, episcleritis en scleritis van het linker oog.

De bezinkingssnelheid wisselde sterk, parallel aan de klinische verschijnselen. Er bestond een hypergammaglobulinemie door IgG verhoging. Een anemie, die op ijzergebrek leek te berusten, herstelde niet geheel na parenterale ijzertoediening. Gedurende enige tijd waren antikern-antilichamen zwak positief. Hij werd met prednisolon in wisselende doseringen behandeld gedurende 14 maanden. Na staken van deze therapie traden in verloop van twee jaar geen nieuwe symptomen op en bleef alleen de proctitis wisselend actief.

#### DISCUSSIE

De bovenbeschreven ziektegeschiedenissen hebben met elkaar gemeen dat bij alle vijf patiënten zonder aanwijsbare oorzaak acute ontstekingsverschijnselen optraden in of bij kraakbeen. Bij vier van hen ging dit samen met oogaandoeningen in de vorm van episcleritis, scleritis of iritis. Voorafgaande infecties waren niet duidelijk, wel kortere of langere perioden met vage algemene klachten. Er was steeds temperatuurverhoging tijdens acute verschijnselen. Bij allen bestond hypergammaglobulinemie, waarbij in vier gevallen een relatief hoog IgA werd gevonden. De bezinkingssnelheid was sterk verhoogd. Waar in de acute fase een biopsie genomen kon worden, werd het beeld van een perichondritis met infiltraten van overwegend lymfocyten en plasmacellen gezien, met of zonder aantasting van het aangrenzende kraakbeen. Corticosteroïden deden de symptomen snel verdwijnen.

Dit alles wijkt niet af van de „klassieke” polychondritis recidivans. Er zijn echter enkele duidelijke verschillen.

1. De verschijnselen hadden een vluchtiger karakter, er was een tendens tot spontane genezing.
2. Ze verdwenen tenslotte blijvend. De langste ziekteduur was anderhalf jaar.
3. Er ontstond weinig kraakbeendestructie, bij drie overleden patiënten werden aan het voor onderzoek beschikbare kraakbeen geen afwijkingen gevonden.

Er zijn twee mogelijkheden, ofwel deze patiënten leden aan een lichtere vorm van polychondritis met passagère symptomen, of de diagnose polychondritis recidivans werd ten onrechte gesteld en er bestonden één of meer aandoeningen van geheel andere aard. De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om een van beide veronderstellingen met zekerheid uit te sluiten. Zolang inzicht in etiologie en pathogenese ontbreken en methoden om deze in het individuele geval te testen niet voorhanden zijn, zal het bewijs, dat gelimiteerde vormen van polychondritis recidivans voorkomen, niet geleverd kunnen worden. Wel zijn er enkele indirecte argumenten, die het bestaan hiervan bij deze patiënten aannemelijk maken.

- De waargenomen afwijkingen zijn niet bij een andere nosologische eenheid onder te brengen. De combinatie van recidiverende perichondritis op verschillende plaatsen, met aantasting van het kraakbeen, oogaandoeningen en hypergammaglobulinemie, is tenminste zeer ongewoon.  
Het feit dat de symptomen tenslotte van voorbijgaande aard waren, doet hieraan niets af.
- Het klinische beeld sluit helemaal aan bij dat van de zogenaamde vroege, mono-symptomatische stadia van polychondritis recidivans.
- Ook bij de ernstige vormen van polychondritis kan men aanvankelijk alleen perichondritis met geringe kraakbeenaantasting vinden (b.v. Jensen 1964).

Slechts één patiënt werd langdurig met corticosteroiden behandeld (J. v.d. K.). Dit heeft mogelijk het verloop van de ziekte gemodificeerd. Bij de anderen was dit echter zonder corticosteroiden ongeveer gelijk.

Het is wellicht goed te benadrukken dat pas *achteraf* kan worden vastgesteld of men in dergelijke gevallen met gelimiteerde vormen van polychondritis te maken heeft. Het ontbreken van recidieven na langdurige observatie en de afwezigheid van kraakbeenafwijkingen bij obductie, leidden tot de noodzaak deze groep af te zonderen. Aanvankelijk was er echter geen enkele reden om aan een klassiek recidiverend verlopende polychondritis te twijfelen. Het is ook niet uitgesloten, dat bij een patiënt als E.B.-K., die in hoofdstuk II beschreven werd, het ziektebeeld tenslotte toch een passagère karakter zal hebben. Dit is in dit stadium nog niet uit te maken.

Over de frequentie van deze beelden valt nog weinig te zeggen. Het feit, dat in verhouding tot de enkele gepubliceerde gevallen onze vijf patiënten een grote

groep vormen, wekt de indruk dat ze vaker gezien moeten worden. In het algemeen geldt wellicht, dat de minder ernstige vormen van vele ziekten vaak pas herkend worden, nadat eerst gedurende lange tijd meer uitgesproken voorbeelden de bekendheid en ervaring hebben doen toenemen. Dit kan ook hier het geval zijn.

Het samengaan van polychondritis verschijnselen met andere aandoeningen bij enkele van onze patiënten, vormt een belangwekkend aspect. De ziektegeschiedenis van U.deB. viel in twee delen uiteen. Eerst een fase met acute arthritis, ontsteking van neusrug, oorschelp en mogelijk larynx, episcleritis en hoge temperatuur, welke symptomen verdwenen na toediening van corticosteroiden. Na een periode, waarin alleen de episcleritis recidiveerde, ontstond dan een fataal verlopende acute nierinsufficiëntie, die bij obductie bleek te berusten op een gegeneraliseerde angiitis die qua localisatie en pathologisch-anatomische bijzonderheden wel kenmerken had van een Wegenerse granulomatose. Ook retrospectief is hiervan geen enkel teken in de beginfase aantoonbaar. Er moet worden aangenomen dat de angiitis zich later heeft ontwikkeld, maar een verband tussen beide klinisch zo verschillende, maar vrijwel in elkaar overgaande episoden ligt wel voor de hand.

De combinatie van het syndroom van Wegener met polychondritisverschijnselen is niet bekend. Zoals al opgemerkt, wordt dit syndroom wel herhaaldelijk genoemd bij de differentiële diagnostiek, maar dit berust uitsluitend op oppervlakkige overeenkomsten (zie blz. 73).

De combinatie van deze angiitis met passagère polychondritisverschijnselen is te meer interessant omdat wij bij drie andere patiënten in huidbiopsieën vasculitiden vonden, waarvoor een directe verklaring als b.v. een medicamenteuse overgevoeligheid niet duidelijk was. Wij komen echter ook niet tot een nauwkeurige omschrijving van de relatie tussen deze beelden onderling en hun betekenis bij polychondritis recidivans.

Patiënt R.P. had steeds een sterk afwijkend immuunglobulinenpatroon met een zeer hoog IgA. In de periode met de acute verschijnselen van perichondritis en chondritis, ontbraken aanwijzingen voor een multipel myeloom. Ook later kon het paraproteïne karakter van deze IgA verhoging nooit worden aangetoond. De sterke IgG toename, die kort voor de dood bestond en die mogelijk mede door de aanwezige acute infecties werd veroorzaakt, pleit eveneens tegen een morbus Kahler. Wij missen echter de zekerheid die een obductie had kunnen bieden.

De jaren bestaande polyclonale IgA verhoging is een intrigerend gegeven. Er waren bij deze man, voor zover kon worden nagegaan, geen aanwijzingen voor een van de aandoeningen, waarbij een verhoogd IgA regelmatig wordt gezien. De verschijnselen van polychondritis recidivans bleven bij patiënt beperkt in ernst en tijdsduur.

Van de overige vier patiënten hadden er drie eveneens een, zij het geringere, toename van IgA gedurende vrijwel de gehele observatieperiode (tabel 21), terwijl slechts een deel van deze tijd klinisch waarneembare polychondritis symptomen bestonden. Bij zeker twee van hen waren deze ernstiger en langduriger dan bij R.P. In tegenstelling tot de in hoofdstuk II beschreven patiënten, bestond bij deze groep dus geen parallel tussen de ernst van de klinische verschijnselen en de IgA verhoging.

TABEL 21. *Immuunglobuline spiegels bij vijf patiënten met gelimiteerde vormen van polychondritis recidivans. Voor normaalwaarden zie blz. 68.*

		IgG	IgA	IgM
R.K.	IV - '64	18,4 mg/ml	4.8 mg/ml	0.8 mg/ml
	V - '65	24,2	5.5	1.2
	XII - '65	35.7	7.6	0.5
J. v.d. K.	III - '65	32.7	6.2	0.9
	VIII - '65	12.9	5.6	0.7
	VII - '67	27.2	6.8	0.6
R.P.	XII - '65	24.7	13.5	0.8
	III - '67	27	18.1	0.7
	X - '68	40.9	17.0	1.2
U. de B.	II - '66	22	4.9	0.4
K. de L.	III - '66	24.6	2.9	1.0
	IX - '67	24.6	2.8	0.8
	XII - '68	24.1	1.7	0.7



## PATHOLOGISCHE ANATOMIE

## STRUCTUUR VAN NORMAAL KRAAKBEEN

Kraakbeen is een bijzondere vorm van bindweefsel. Het is opgebouwd uit chondrocyten (gedifferentieerde fibroblasten) die zich bevinden in een matrix, welke bestaat uit vezels en een amorse tussenstof. Behalve in gewrichten, is het bedekt door en vast verbonden met een laag stevig bindweefsel, het perichondrium. Kraakbeen is niet gevasculariseerd. Aan- en afvoer van voedingsstoffen en stofwisselingsprodukten vinden plaats door diffusie via de intercellulaire tussenstof.

Al naar gelang de mechanische functie heeft kraakbeen een meer of minder vezelige structuur. Op basis hiervan wordt het wel ingedeeld in drie soorten, hyalien, elastisch en fibreus.

In hyalien kraakbeen bevindt zich naast collageen vooral amorse tussenstof; elastisch kraakbeen bevat bovendien veel elastische vezels die doorlopen tot in het perichondrium, terwijl fibreus kraakbeen met dikke bundels collageenvezels en weinig tussenstof een overgangsvorm is tussen kraakbeen en „gewoon” bindweefsel.

De chondrocyten liggen in holten, lacunae; vaak zijn er groepjes hiervan bij elkaar. Zij zijn de producenten van de tussenstof die het voornaamste bestanddeel van de matrix vormt en die in een enigszins concentrisch gelaagde opbouw perilacunair, in het zogenaamde territoriale gebied, het duidelijkst aanwezig is. Verder van de chondrocyten verwijderd, in de interterritoriale gebieden, is deze concentratie geringer.

De tussenstof is gevangen in een dicht netwerk van collageen vezels en is opgebouwd uit complexen van eiwitten en gepolymeriseerde glycosaminoglycanen (chondromucoproteïnen), welke aan het weefsel zijn bijzondere kleureigenschappen verlenen. Onder normale omstandigheden is de tussenstof basofiel en metachromatisch kleurbaar, d.w.z. neemt bij behandeling met bepaalde kleurstoffen, b.v. toluïdine blauw, een andere kleur aan dan die van de kleurstof, in dit geval violet. Een andere hiervoor veel gebruikte kleuring is azuur A, dat bij verschillende pH, glycosaminoglycanen met verschillende structuur metachromatisch kleurt (Szirmai 1963). Met andere kleurstoffen kan men deze ook specifiek kleuren, b.v. met alcian blue bij verschillende concentraties van  $\text{Mg Cl}_2$  (Stockwell en Scott 1967). Het is in dit verband van belang, dat 10% waterige formaldehyde weinig geschikt is om weefsels te fixeren, waarin men glycosaminoglycanen wil aantonen (Szirmai 1963, Engfeldt en Hjertquist 1967). Deze stoffen worden door formaline in niet onbelangrijke mate uit het weefsel geëxtraheerd. Aanbevolen worden wel het fixativum volgens Carnoy en 0,5% cetylpyridinium chloride in 4% waterige formaldehyde of in water.

De eerste mededeling over pathologisch-anatomisch onderzoek bij polychondritis recidivans is afkomstig van Altherr (1936) die de bevindingen beschreef bij obductie van de 14-jarige patiënt van Von Meyenburg. Vervolgens zijn nog van 14 andere gevallen de obductiegegevens gepubliceerd, waaronder uitvoerige verslagen van Verity e.a. (1963), Diébold e.a. (1966) en Jensen en Jensen (1967).

Hiernaast zijn de afwijkingen in een aantal biopsieën beschreven, die doorgaans afkomstig waren van oorschelpen, soms uit neustussenschot, ribkraakbeen of trachea tijdens een scopie. Deze biopsieën zijn representatief voor verschillende stadia van activiteit, terwijl de obducties meestal een beeld geven van een eindfase, waarin de polychondritis geheel kan zijn uitgeblust.

Met deze gegevens is het mogelijk een indruk te krijgen over de volgorde van de verschillende histologische afwijkingen aan het kraakbeen in het verloop van de ziekte.

De eerste afwijkingen, die men in een biopsie te zien kan krijgen, kunnen geheel beperkt blijven tot het perichondrium en het omgevende subcutane bindweefsel. Hierin bestaat een ontstekingsreactie met oedeem, vaatrijk granulatieweefsel en infiltraat met poly- en mononucleaire cellen, later vooral lymfocyten en plasmacellen. Soms wordt wel een voornamelijk perivasculaire localisatie van dit infiltraat genoemd, maar dit is geen regel. De eerste afwijkingen van het kraakbeen bevinden zich in de buitenste lagen tegen het perichondrium. De kraakbeen begrenzing wordt onscherp en de matrix verliest in deze gebieden haar normale basofiele en metachromatische kleurbaarheid. Op verschillende plaatsen dringt een capillairrijk granulatieweefsel uit het perichondrium in het kraakbeen binnen, waardoor dit op den duur een onregelmatige geërodeerde begrenzing krijgt. Aanvankelijk kan dit aantasten van het kraakbeen een duidelijk focaal karakter hebben, zodat dit in een kleine biopsie niet altijd te zien is. De veranderingen in de matrix zullen zich nu van subperichondraal naar de dieper liggende gebieden uitbreiden. In de oorschelp en epiglottis worden de elastische vezelstructuren gefragmenteerd of verdwijnen geheel, op sommige plaatsen ziet men zwelling en degeneratie van chondrocyten, elders blijven kraakbeencellen met normaal aspect en een smalle zoom matrix lang herkenbaar, zelfs wanneer zij verder geheel door bindweefsel omgeven zijn.

Tenslotte kan het kraakbeen volledig verdwijnen en door bindweefsel vervangen worden, of er blijven kleine onregelmatig begrensde fragmenten over. Van dit kraakbeen zijn de kleuringseigenschappen diffuus veranderd. De matrix is eosinofiel en toont orthochromasie, terwijl de kleuring op glycosaminoglycane negatief is. Een aantal chondrocyten kan echter normaal kleurbaar blijven en ook een direct perilacunair gelegen smalle matrix zone, wat er op wijst dat de potentie van deze cellen om glycosaminoglycanen te synthetiseren behouden is. In het direct tegen de kraakbeenfragmenten gelegen bindweefsel is doorgaans eveneens een, zij het zwakke, metachromasie en kleurreactie op glycosaminoglycanen aantoonbaar.

Vooraf in de trachea en bronchuswand komt in het bindweefsel of vanuit de kraakbeenfragmenten opmerkelijk veel metaplastische botvorming voor, met vetmerg en haarden van rood beenmerg.

De bovenbeschreven volgorde van gebeurtenissen is een reconstructie uit momentopnamen. Naar gelang de ernst en de progressie van het ziekteverloop, zal men microscopisch verschillende beelden kunnen zien, waarbij ook nog de plaats van de proefexcisie een rol speelt. Het is daarom moeilijk zo niet onmogelijk op grond van geïsoleerde waarnemingen conclusies te trekken over de aard en de localisatie van de primaire afwijkingen. Zo verdedigen Pearson e.a. (1960) en Verity e.a. (1963) de opvatting dat primair chondrolyse optreedt en de perichondritis hiervan een, niet obligaaf, gevolg is. Zij baseren deze mening op de ernstige afwijkingen die zij in het kraakbeen van biopten zagen, zonder ontstekingsinfiltraat in de directe omgeving. Maar dit argument is aanvechtbaar, want het betrof hier proefexcisies en obducties van patiënten, die allen gedurende langer dan een jaar recidiverende ontstekingsverschijnselen met tenslotte deformaties op die plaatsen hadden doorgemaakt.

Naar onze eigen ervaring en die van anderen kan het kraakbeen in een vroeg stadium licht-microscopisch een normaal aspect hebben (Johnson 1963, Yamazaki e.a. 1966, Jensen en Jensen 1967, Lamy e.a. 1967).

#### HARTKLEPPEN EN GROTE VATEN

Pearson e.a. (1967) hebben de pathologisch-anatomische bevindingen bij twee patiënten met aorta insufficiëntie en aneurysma beschreven. Overigens zijn hierover weinig literatuurgegevens bekend.

Bij onze eigen patiënten hebben wij dergelijke afwijkingen niet waargenomen. Pearson noemt de volgende bijzonderheden:

1. toename van vasa vasorum in de buitenste lagen van de media met perivasculaire rondcelinfiltraatjes, maar zonder endotheelproliferatie.
2. fragmentatie en plaatselijk totaal verdwijnen van elastische vezels en sterke toename van collageen.
3. verminderde aantoonbaarheid van glycosaminoglycanen met verschillende kleuringstechnieken.

De aortakleppen van zijn beide patiënten waren macroscopisch en microscopisch normaal. De insufficiëntie was uitsluitend het gevolg van een verwijde anulus. Pearson meende de door hem waargenomen histologische afwijkingen te kunnen onderscheiden van andere oorzaken van aneurysma vorming, zoals de cysteuse media necrose van Erdheim, atherosclerose en luetische vaatveranderingen. De afwijkingen bij het syndroom van Marfan zijn moeilijker te differentiëren, omdat daar een zelfde verlies van elastische vezels voorkomt. Een glycosaminoglycan-depletie van de vaatwand is daarbij echter niet beschreven (Dekkers 1967).

#### KLEINE VATEN

Over het voorkomen van afwijkingen aan kleine vaten vindt men in de literatuur nauwelijks gegevens.

Pearson e.a. (1960) maakten melding van een „non-specific vasculitis” in een huidbiopsie, maar zij beschreven het pathologisch-anatomisch beeld niet. Anderson (1967) vermeldde in één geval een vasculitis van onduidelijke aard van arterieën en venen, met uitgebreide thrombus-vorming. Hier waren ook grotere vaten aangedaan. Baum (1962) zag veranderingen aan kleine venen, zoals bij thrombangiitis obliterans, maar gaf geen gedetailleerde beschrijving. De polyangiitis van onze patiënt U. de B. buiten beschouwing gelaten, blijven er nog drie anderen met vasculaire afwijkingen over. Bij twee van hen waren de huidverschijnselen ongeveer identiek en gelijkend op een phlebitis migrans, wat overeen kwam met de histologische bevindingen. De derde (J. v.d. K.) had voorbijgaande kortdurende huidverschijnselen, die wij zelf niet hebben kunnen waarnemen, met als pathologisch-anatomisch substraat een niet nader te differentiëren arteriitis.

In geen van deze gevallen was er enige oorzaak voor het ontstaan van de vaat-afwijkingen aanwijsbaar. Desondanks blijft het zeer de vraag of er enige etiologische relatie bestond tot de polychondritis recidivans.

Wij hebben deze bevindingen dan ook alleen willen signaleren tegen de achtergrond van de in de literatuur steeds weer genoemde maar niet nader gedefinieerde huidafwijkingen en de enkele losse mededeling over aandoeningen van kleine venen. Meer systematische en prospectieve aandacht voor deze details is noodzakelijk.

#### GEHOORORGAAN, OGEN

Histologisch onderzoek van het gehoororgaan is bij obducties van patiënten met polychondritis recidivans, voor zover ons bekend, nooit verricht.

Pathologisch-anatomische gegevens over de oog-aandoeningen zijn schaars. Barth en Berson (1968) beschrijven infiltratie met lymfocyten en plasmacellen in de iris en perifeer in de cornea, waarvan het stroma oedemateus en ten dele necrotisch was met een perforatie aan de rand. Tekenen van een vasculitis waren er niet.

Verity e.a. (1963) zagen toename van basofilie en fragmentatie van elastische vezels in de sclero-conjunctivale hoek. Rond vaatjes in de episclera werden enkele lymfocytair en plasmocellulaire infiltraatjes gezien.

In andere gevallen, waarin post-mortaal onderzoek van de ogen is verricht, leverde dit geen informatie van enige betekenis op (Jensen en Jensen 1967, Anderson 1967, onze patiënt W.P.).

#### CHONDRODERMATITIS NODULARIS CHRONICA HELICIS

Hoewel de pathologisch-anatomische bevindingen bij polychondritis recidivans uniek zijn en een differentiële diagnose overbodig maken, moet voor oorschelp biopsieën in dit opzicht een uitzondering gemaakt worden. Hier is namelijk verwarring mogelijk met een chondrodermatitis nodularis chronica helicis, een aandoening met een klinisch karakteristiek beeld, dat in hoofdstuk III kort ter sprake kwam.

De histologische kenmerken werden door Shuman en Helwig (1954) naar aanleiding van 100 wigexcisieën als volgt geformuleerd.

1. Nodulaire hyperplasie van de epidermis, met centrale inzinking of ulcus, overdekt met een hyper- en parakeratotische korst.
2. Oedeem, homogenisatie en fibrinoïde necrose van collageen in de dermis.
3. Proliferatie van vaatrijk granulatieweefsel in deze veranderde dermis.
4. Matig uitgebreid ontstekingsinfiltraat in de subcutis, met voornamelijk lymfocyten en plasmacellen.
5. Perichondritis met of zonder kraakbeenafwijkingen. Deze laatsten werden in een of andere vorm door Shuman en Helwig vaak gezien. Zij noemen zelfs een frequentie van 80%. Het vaakst zag men een locale zwelling van matrix en chondrocyten, gevolgd door verlies van homogeniteit van de matrix en te gronde gaan van cellen. Ingroei van granulatieweefsel zou zeer zelden voorkomen. Het kraakbeen bleef diffuus metachromatisch kleurbaar. In één geval werd metaplastische botvorming gezien. Shuman en Helwig beschouwden de kraakbeenveranderingen als degeneratief, secundair aan de afwijkingen in cutis en perichondrium.

Barker e.a. (1960) zagen eveneens vrijwel altijd kraakbeenafwijkingen bij chondrodermatitis nodularis. Winer (1961) vergeleek het histologische beeld met dat bij een patiënt (case 1 van Pearson) met polychondritis recidivans. Hij kwam tot een ongeveer gelijklopende beschrijving als bovenstaande. De door hem waargenomen verschillen met het biopt van deze patiënt waren groot, omdat de polychondritis in deze oorschelp al meer dan een jaar actief was en het kraakbeen voor een groot deel verdwenen.

Het onderscheid zal moeilijkheden kunnen geven, wanneer de polychondritis in een beginstadium is of een lichter verloop heeft. De dermale en epidermale afwijkingen bij chondrodermatitis zullen echter doorgaans een differentiatie goed mogelijk maken. De grote verschillen in klinische symptomatologie behoeden eveneens voor een foutieve interpretatie.

## GLYCOSAMINOGLYCANURIE

In dit hoofdstuk zullen een methode ter bepaling van glycosaminoglycanen in de urine en de resultaten hiervan bij enkele van onze patiënten besproken worden.

Voor een uitvoerig overzicht van de chemische en biologische eigenschappen van de glycosaminoglycanen en van de tussenstof in het algemeen mag verwezen worden naar enkele recente overzichten (Muir 1964, Mathews 1967). Wij zullen hier volstaan met het geven van een beknopt résumé.

## TUSSENSTOF

De „amorse” tussenstof of matrix vormt een belangrijk bestanddeel van de verschillende bindweefselsoorten. Deze tussenstof, die de ruimte tussen cellen en vezelstructuren opvult, is mede bepalend voor de specifieke chemische en fysische eigenschappen van het weefsel. Zo dankt kraakbeen zijn karakteristieke veerkracht en buigzaamheid voor een groot deel aan de samenstelling van zijn matrix. Deze heeft ook een functie als medium waardoor de passage van stoffen van en naar de cellen plaats vindt. Sommige bestanddelen van de tussenstof, met name polysacchariden met een polyanion-karakter, zijn van invloed op het gehalte aan water en elektrolyten in het extracellulaire milieu. Men veronderstelt dat zij zich gedragen als kationenwisselaars.

De kraakbeenmatrix is opgebouwd uit eiwit-polysaccharidecomplexen, ook wel chondromucoproteïnen genaamd, andere eiwitten en polypeptiden, kleinere organische moleculen, ionen en water.

De groot-moleculaire gepolymeriseerde polysacchariden werden, als ze hexosamine bevatten, oorspronkelijk mucopolysacchariden genoemd. Uronzuur, sulfaat of beide bevattende vertegenwoordigers van deze groep kregen de naam zure mucopolysacchariden. Over deze benamingen heeft lange tijd grote verwarring bestaan. In 1960 is een uniforme nomenclatuur voorgesteld (Jeanloz), die geleidelijk ingang vindt. Men vat nu alle aminosuikers bevattende polysacchariden samen onder de term glycosaminoglycanen.

In de tussenstof komen deze voor als polymeren, de meesten met moleculair gewichten van 50.000 tot 150.000. Zij worden gevormd uit zich herhalende disaccharide-eenheden, waarvan één van de componenten een acetyl-hexosamine is, al dan niet met een sulfaat groep, en de ander een hexose of hexuronzuur.

Tabel 22 geeft een overzicht van de belangrijkste glycosaminoglycanen, hun structuur en voorkomen in de verschillende weefsels.

Kraakbeen bevat op jonge leeftijd vooral chondroïtine-4- en -6-sulfaat. Naarmate het weefsel veroudert neemt de hoeveelheid keratansulfaat toe. De glyco-

TABEL 22. *Samenstelling van enkele glycosaminoglycanen en hun voorkomen in verschillende weefsels. De tussen haakjes vermelde namen dateren van vóór 1960.*

	Hexosamine	Hexuronzuur	
chondroïtine-4-sulfaat (chondr. sulf. A)	galactosamine	glucuronzuur	kraakbeen, bot, huid, aorta, cornea
chondroïtine-6-sulfaat (chondr. sulf. C)	galactosamine	glucuronzuur	kraakbeen, nucleus pulp. pees, sclera
dermatansulfaat (chondr. sulf. B)	galactosamine	iduronzuur	aorta, huid, pees, hartklep, sclera
keratansulfaat (kerato sulf.)	glucosamine	geen (galactose)	kraakbeen, nucleus pulp. bot, cornea
heparansulfaat (heparitine sulf.)	glucosamine	glucuronzuur	aorta
hyaluronzuur	glucosamine	glucuronzuur	glasvocht, synoviavocht, huid, aorta
chondroïtine	galactosamine	glucuronzuur	cornea
heparine	glucosamine	glucuronzuur	lever

saminoglycanen zijn complex gebonden aan eiwitten. Deze macromoleculen vormen op hun beurt weer verbindingen met collageen.

Synthese van de glycosaminoglycanen vindt plaats in de chondrocyten. Studies met isotopen hebben aan het licht gebracht dat deze synthese zeer actief is (McElligott en Collins 1960). De turn-over van chondroïtine-sulfaat is hoog, met biologische halfwaardetijden in een grootte-orde van enkele dagen. Dit houdt in, dat ook een voortdurende afbraak van de complexen moet plaats vinden. Mogelijk worden delen hiervan weer voor synthese in de chondrocyten gebruikt, een ander gedeelte wordt met de urine uitgescheiden.

#### NORMALE GLYCOSAMINOGLYCANURIE

In urine van gezonde personen worden kleine hoeveelheden sulfaat-houdende polysacchariden aangetroffen, voornamelijk bestaande uit chondroïtine sulfaat en in geringe concentratie ook dermatan sulfaat en heparan sulfaat (Di Ferrante 1957, Linker e.a. 1962). Deze zullen voor een deel gebonden aan peptiden (Kaplan e.a. 1968) en overigens polydispers in de urine verschijnen. Men kan door dialyse aanzienlijke hoeveelheden glycosaminoglycanen uit de urine verwijderen (Thompson en Castor 1966), wat er op wijst dat zich daarin ook kleinmoleculaire fragmenten bevinden.

Over de wijze van uitscheiding, de invloed van de nierfunctie en vooral over exogene invloeden op de excretie van glycosaminoglycanen is weinig bekend. Men gaat er in het algemeen vanuit dat de uitscheiding onder normale omstandigheden constant is en onafhankelijk van de diurese. Thompson en Castor 1966 wijzen echter op een niet onaanzienlijke dag tot dag variatie (tot 28%) in de uitgescheiden hoeveelheid. Deze zou ook in het verloop van één etmaal kunnen wisselen (Delbrück e.a. 1967). Volgens anderen daarentegen zou men,



bij gebruikmaking van de ratio ten opzichte van creatinine, kunnen volstaan met de analyse van een willekeurig deel van een dagportie urine (Teller e.a. 1961).

Op de kinderleeftijd neemt de uitscheiding geleidelijk toe, om na het 15e jaar vrijwel constant te blijven (Teller e.a. 1961, Delbrück e.a. 1967). Volgens Di Ferrante (1967) is de excretie bij mannen hoger dan bij vrouwen, maar dit wordt door anderen ontkend.

Over een eventuele invloed van het dieet op de glycosaminoglycanurie is niets bekend. Tijdens ziekte toestanden met een verhoogde afbraak van tussenstof is het onwaarschijnlijk dat de bloedspiegel en de uitscheiding steeds constant zijn. Het lijkt daarom vooralsnog het beste uit te gaan van complete 24-uurs urines, zoals trouwens ook door de meeste auteurs wordt gedaan.

#### BEPALINGSMETHODE

De methoden ter kwantitatieve bepaling van glycosaminoglycanen in urine berusten op vorming van onoplosbare complexen. Hiervoor worden tegenwoordig vooral de in 1955 door Scott aanbevolen quaternaire ammonium basen gebruikt, zoals cetylpyridinium chloride (CPC) of cetyltrimethyl ammonium bromide (CTAB). In het precipitaat kan het glycosaminoglycangehalte worden vastgesteld door kwantitatieve bepaling van hexosamine of hexuronzuur. Meestal wordt hiertoe gebruik gemaakt van de carbazol reactie op uronzuur (Dische 1947, Bitter en Muir 1962).

Het principe van de precipitatie reactie werd in 1956 door Di Ferrante en

TABEL 23. *Normale glycosaminoglycanuitscheiding per etmaal.*

Auteur	aantal pat. geslacht	methode	mg uronzuur per 24 uur	mg glyco- samo- glycan per 24 uur
Di Ferrante en Rich 1956	9 ♀ 6 ♂	CTAB precipit.	3.77 ± 0.240 6.00 ± 0.303	
Loewi 1959	9 ♀ 8 ♂	CTAB precipit. + zuivering		6.57 ± 2.9
Teller e.a. 1962	kinderen van 14 jaar	CTAB precipit.	7.3 ± 5.1	
Thompson en Castor 1966	15 ♀ 16 ♂	CPC precipit. na dialyse		6.8 ± 2.2 7.5 ± 1.7
Di Ferrante 1967	15 ♀ 16 ♂	CTAB precipit.	3.7 ± 0.9 5.3 ± 1.1	
Delbrück e.a. 1967	14 ♀ 45 ♂	CPC precipit. na enzymatische zuivering	2.19 ± 1.85 2.51 ± 2.38	
Øhlenschlaeger en Friman 1968	21 ♀ 22 ♂	CTAB precipit.	4.22 ± 0.35 5.46 ± 0.32	

Rich uitgewerkt en later vereenvoudigd (Di Ferrante 1967). Hierop zijn inmiddels door anderen verschillende modificaties aangebracht.

De specificiteit van het precipitaat vormt het centrale probleem bij deze methoden. In de urine verschijnen polysacchariden van verschillende grootte en klein-moleculaire brokstukken worden waarschijnlijk niet geprecipiteerd. Anderzijds is co-precipitatie van andere uronzuur-houdende stoffen mogelijk. Om dergelijke storende factoren te vermijden hebben sommigen het urine-monster enzymatisch gezuiverd (Delbrück e.a. 1967). Anderen voerden een concentratie en een dialysestap in (Thompson en Castor 1966). Mede hierdoor worden de uiteenlopende normaalwaarden, zoals deze door de verschillende auteurs worden opgegeven verklaard (tabel 23).

Waarschijnlijk is geen van de gebruikelijke methoden en modificaties kwantitatief. Zolang het gaat om vergelijkende bepalingen in urine tijdens het verloop en de behandeling van verschillende aandoeningen, verdient naar onze mening de methode volgens Di Ferrante, ook al om zijn betrekkelijke eenvoud, nog de voorkeur.

#### PATHOLOGISCHE GLYCOSAMINOGLYCANURIE

Aan toename van de glycosaminoglycan uitscheiding met de urine kan, afgezien van de invloed van de nier, zowel een verhoogde produktie, als een abnormaal verlies uit de bindweefseltussentoffen grondslag liggen. De erfelijke „mucopolysaccharidosen”, waarvan er tenminste zes kunnen worden onderscheiden, zijn ieder gekenmerkt door excretie van een of meer voor iedere vorm karakteristieke glycosaminoglycanen (McKusick 1965). Het defect, dat aan de abnormale produktie en uitscheiding ten grondslag ligt, is mogelijk een stoornis in de binding van de betreffende polysacchariden aan eiwitten en een wellicht secundair verhoogde synthese.

Een andere erfelijke aandoening, waarbij een verhoogde glycosaminoglycanurie wel wordt waargenomen, is het syndroom van Marfan (Berenson en Dalferes 1965). De uitscheiding is geringer dan bij de mucopolysaccharidosen, het mechanisme is niet bekend.

Een verlies van glycosaminoglycanen door afbraak van de tussenstof zou men kunnen verwachten bij de groep van de verworven bindweefselziekten. Het blijkt echter, dat een verhoogde uitscheiding daarbij ook kan ontbreken en, wanneer wel aanwezig, niet altijd correleert met de mate van klinische activiteit.

Di Ferrante e.a. (1957) zagen een abnormale excretie bij enkele patiënten met lupus erythematosus disseminatus en bij reumatoïde arthritis. In dit laatste geval werd de uitscheiding na behandeling met salicylaten normaal (Di Ferrante 1967). Loewi (1959) vond echter in de urine van verschillende patiënten met actieve reumatoïde arthritis normale hoeveelheden glycosaminoglycan, evenals bij dermatomyositis en acuut reuma. De bevindingen van Delbrück e.a. (1967) kwamen hiermee overeen, maar zij vonden wel een zekere mate van overeenkomst tussen de activiteit van het proces en de hoogte van de uitscheiding bij enkele van hun patiënten met primair chronisch reuma.

Thompson en Castor (1966) deden soortgelijke waarnemingen bij patiënten met reumatoïde arthritis. Bij 19 patiënten met sclerodermie zagen zij geen

significante verhoging van de glycosaminoglycanuitscheiding in de groep als geheel. Individuele bepalingen in urines van enkele patiënten met een zeer actief en progressief ziekteproces waren echter wel verhoogd.

Øhlenschlaeger en Friman (1968) vonden in 30 gevallen van sclerodermie een glycosaminoglycanurie die niet afweek van normaal.

Een verhoogde uitscheiding is verder gezien bij uiteenlopende aandoeningen als spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, jicht, pachydermoperiostosis, polyarteriitis, gegeneraliseerde arteriosclerose, cirrhosis hepatitis en verschillende neoplasieën. Dit zijn echter incidentele waarnemingen, die te gering in aantal zijn om conclusies toe te laten.

Interessant is de bevinding van Winand (1968), die bij 10 patiënten met een progressieve exophthalmus een significante toename van glycosaminoglycanen in de urine vond, welke niet afhankelijk was van de schildklierfunctie en ontbrak bij patiënten met hyperthyreoïdie zonder exophthalmus.

Over een nadere analyse van de in de urine voorkomende glycosaminoglycanen bij de verschillende hierboven genoemde aandoeningen zijn slechts spaarzame gegevens voorhanden. Voorzover nu bekend, wijkt het uitscheidingspatroon niet af van dat in normale urine (Loewi 1959, Winand 1968).

Samenvattend: tot op heden is een constant verhoogde uitscheiding in de urine van glycosaminoglycanen in goed gedefinieerde patronen uitsluitend gevonden bij een aantal genetisch bepaalde stofwisselingsstoornissen. Er is onvoldoende aanwijzing dat een kwalitatief of kwantitatief abnormale glycosaminoglycanurie specifiek is voor andere groepen van aandoeningen, met name de zogenaamde collageen ziekten.

#### GLYCOSAMINOGLYCANURIE BIJ POLYCHONDritis RECIDIVANS

Bij microscopisch onderzoek van het kraakbeen van patiënten met een voortgeschreden polychondritis wijst de veranderde kleurbaarheid van de matrix op een depletie van glycosaminoglycanen. Uit de proeven van Thomas (1956) is bekend dat een vergelijkbare verandering in de tussenstof, na intraveneuse toediening van ruwe papaïne aan jonge konijnen, gepaard ging met een aanzienlijke uitscheiding van glycosaminoglycanen in de urine (Tsaltas 1958). Men mag dus verwachten dat in de urine van patiënten met polychondritis recidivans en kraakbeendestructie van enige omvang deze stoffen in verhoogde concentratie zullen worden gevonden.

Kaye en Sones (1964) maakten als eersten melding van een dergelijk onderzoek. Zij vonden, gebruikmakend van een bepaling volgens Di Ferrante en Rich (1956), bij 3 patiënten tijdens exacerbaties een soms sterk verhoogde excretie, die weer normaal werd als de acute verschijnselen verdwenen.

Uitgedrukt in mg uronzuur per gr creatinine lagen de door hen bij exacerbaties gevonden waarden tussen 4.4 en 17.8, tijdens remissies tussen 1.2 en 4.1, terwijl zij als bovengrens van de normale uitscheiding 4.2 mg uronzuur per gr creatinine aangaven.

Verdere mededelingen over soortgelijk onderzoek zijn schaars gebleven. Golden vermeldt één licht verhoogde uitscheiding in een serie van zes bepalingen bij dezelfde patiënt. De interpretatie werd bemoeilijkt door de hier bestaande nierinsufficiëntie.

Barth en Berson (1968) vonden een 24 uurs excretie van 12.6 mg uronzuur bij een patiënt die leed aan een combinatie van polychondritis recidivans en chronische reumatoïde arthritis, maar wiens actieve symptomen ten tijde van de bepaling vrijwel uitsluitend bestonden uit een ernstige keratitis. Thurston en Curtis (1966) daarentegen zagen tijdens een episode met heftige acute verschijnselen een normale uitscheiding. Dezelfde bevinding deden Abrahamsen en Bergaust (1969), die overigens geen kwantitatieve bepaling toepasten. De patiënten van Bellaiche (1966), Lamy e.a. (1967) en Hewer (1967), bij wie men geen toename van de glycosaminoglycanurie kon aantonen, werden onderzocht tijdens een remissie. Uit deze gegevens is een vaste relatie tussen acute fasen van polychondritis recidivans en een verhoogde glycosaminoglycanuitscheiding niet zeker.

#### EIGEN WAARNEMINGEN

Wij hebben bij enkele van onze patiënten de glycosaminoglycanuitscheiding in de urine bepaald tijdens exacerbaties en remissies van polychondritis.

- a. *Urineverzameling.* De 24-uurs urines werden zowel klinisch als poliklinisch verzameld. Aangezien hierin ook bepaling van het hydroxyprolinegehalte plaats vond, werd door de controlepersonen en de patiënten gedurende drie dagen tot en met de dag waarop verzameld werd geen gelatine-houdend voedsel gebruikt en in een aantal gevallen ook geen dierlijk eiwit. Aan de urine werden geen preservativa toegevoegd, deze zouden de bepaling kunnen beïnvloeden (Di Ferrante 1967). De urine werd direct na ontvangst gemeten en in kleinere porties ingevroren bij  $-20^{\circ}\text{C}$ . Ter controle op kwantitatieve urineverzameling werd het creatininegehalte bepaald. Dit werd in de opeenvolgende urines van dezelfde patiënt met elkaar vergeleken. Een totale hoeveelheid van 700 ml en 12 mg creatinine per kg lichaamsgewicht werd arbitrair als minimale eis gesteld, om een urine als 24-uurs urine te accepteren.
- b. *Bepaling.* Gebruikt werd de methode volgens Di Ferrante (1967), met enkele kleine modificaties. Men gaat hierbij uit van 25 ml urine, waarvan de pH op 5,0 wordt gebracht met HCl 1 N. Iedere bepaling werd in duplo of triplo uitgevoerd. De opgegeven resultaten zijn hiervan het gemiddelde. Aan iedere 25 ml portie wordt 2 ml van een 5% CTAB oplossing toegevoegd, onder goede menging. Gedurende 12 uur bij  $4^{\circ}\text{C}$  ontstaat nu een precipitaat, dat vervolgens 1 minuut scherp wordt afgecentrifugeerd, waarna men het supernatant volledig decanteert. Het neerslag wordt tweemaal gewassen met ethanol 96%, die met NaCl verzadigd is, onder roeren met een glasstaaf. Het gewassen precipitaat wordt opgelost in 10 ml 0.05 N NaOH. Een incidenteel achterblijvende onoplosbare rest wordt na afcentrifugeren verwijderd. In 1 ml van het supernatant wordt nu een modificatie van de carbazolreactie volgens Dische (1947) uitgevoerd (Bitter en Muir 1962), ter colorimetrische bepaling van het uronzuurgehalte. Als standaard gebruikten wij glucuronolacton in concentratie van 1, 3, 5

en 7 mg%. De optische dichtheid van de met carbazol ontwikkelde kleur wordt gemeten bij een golflengte van 520 m $\mu$  (Coleman Junior spectrofotometer), in cuvettes van 10 ml met een diameter van 13 mm en afgelezen tegen het reagens-blanco. De verkregen resultaten worden dus uitgedrukt in mg glucuronolacton per 24 uur.

Het creatininegehalte van de urine werd bepaald met de reactie volgens Jaffé op een Technicon Autoanalyzer.

Door in een urinemonster 10 bepalingen in duplo te verrichten, werd de standaarddeviatie van de bepaling vastgesteld. Deze bedroeg 0,017 mg% glucuronolacton of, uitgedrukt als percentage van het gemiddelde,  $\pm 3,2\%$ . Ter bepaling van de „recovery” werd aan 25 ml porties van twee normale urines een mengsel van zuiver chondroïtine-4- en -6-sulfaat toegevoegd in hoeveelheden van 0,1, 0,2 en 0,3 mg, en aan een derde urinemonster 0,1 mg. Vóór iedere bepaling werden bekende hoeveelheden van dit zuivere chondroïtine sulfaatmengsel vergeleken met de glucuronolactonstandaarden, om de omrekeningsfactor vast te stellen. De recovery varieerde van 83 tot 106% en bedroeg gemiddeld 94%.

Omdat de urine van sommige patiënten per post naar ons was verstuurd, werd nog nagegaan wat de invloed was van het bewaren van urine bij kamertemperatuur gedurende 60 uur. Twee urinemonsters werden vers, en na bewaren bij 20°C en  $-20^\circ\text{C}$  geanalyseerd. Er was geen verandering in de glycosaminoglycanconcentratie aantoonbaar.

Ook konden wij geen invloed vaststellen van het bewaren van urines gedurende langere tijd in diepgevroren toestand ( $-20^\circ\text{C}$ ).

- c. *Normaalwaarden.* Ter vaststelling van de normaalwaarden werd bij 20 personen, 12 mannen en 8 vrouwen, in leeftijd variërend van 15 tot 60 jaar, waarvan mocht worden aangenomen dat zij gezond waren, die geen medicamenten gebruikten en een normale nierfunctie hadden, zonder verdere voorzorgsmaatregelen complete 24-uurs urines verzameld. De resultaten worden vermeld in tabel 24. Uitgedrukt in mg glucuronolacton bedroeg de glycosaminoglycanuitscheiding per etmaal gemiddeld  $4.33 \text{ mg} \pm 3.61$  (2 S), per gram creatinine  $3.2 \pm 2.3 \text{ mg}$ . Voor de mannen was dit  $5.00 \pm 3.70 \text{ mg}$ , voor de vrouwen  $3.33 \pm 2.58 \text{ mg}$  per 24 uur, en omgerekend per gram creatinine respectievelijk  $2.9 \pm 1.9$  en  $3.8 \pm 2.6 \text{ mg}$ .
- d. *Resultaten.* Van 8 patiënten met polychondritis, vier met een chronisch recidiverende en vier met een gelimiteerde vorm, werd urine, verkregen op verschillende tijdstippen tijdens het ziekteverloop, geanalyseerd. Door omstandigheden van uiteenlopende aard viel het moment, waarop de urine werd verzameld niet altijd samen met het hoogtepunt van de klinische verschijnselen. In tabel 25 zijn de resultaten vermeld.
- e. *Discussie.* Door Di Ferrante is herhaaldelijk gewezen op een verschil in glycosaminoglycan excretie tussen mannen en vrouwen, hetgeen door andere auteurs niet werd bevestigd. Beschouwen we de 24-uurs uitscheiding in onze groep normale controlepersonen, dan lijken de gevonden hoeveelheden een

TABEL 24. *Glycosaminoclycan uitscheiding in de urine van 20 gezonde controle-personen.*

mannen	urine volume ml per 24 uur	creatinine mg%	glucuronolacton mg per 24 uur	glucuronolacton mg per gr creatinine	glucuronolacton mg/24 u per m <sup>2</sup> lich. opp.
1.	1600	110	6.40	3.5	3.2
2.	1390	110	4.65	3.0	2.5
3.	1660	91	6.98	4.5	2.4
4.	965	172	5.40	3.3	3.1
5.	2500	138	5.70	1.7	2.8
6.	1060	118	1.91	1.6	1.0
7.	1110	102	3.29	2.9	1.7
8.	2350	88	4.56	2.2	2.5
9.	1400	112	2.41	1.5	1.2
10.	1400	128	6.91	3.9	3.3
11.	2495	87	7.57	3.5	3.8
12.	1020	158	4.24	3.0	2.1
vrouwen					
13.	775	82	1.94	3.1	1.4
14.	760	92	1.72	2.9	1.2
15.	1090	128	3.14	2.3	1.8
16.	1125	93	4.78	4.6	2.9
17.	1000	92	5.15	5.6	2.9
18.	2250	48	4.23	3.9	2.3
19.	700	90	3.24	5.3	2.8
20.	1770	62	2.46	2.2	1.5

bevestiging van het geslachtsverschil in te houden. Met de toets van Wilcoxon voor twee steekproeven\*) moet de hypothese, dat beide groepen uit dezelfde populatie afkomstig zijn, met een onbetrouwbaarheidsdrempel van 0.05 worden verworpen.

Dit blijkt echter niet het geval te zijn, wanneer men dezelfde toets toepast op de glucuronolacton : creatinine ratio's. Het geslachtsverschil is dus slechts schijnbaar en moet worden verklaard door het verschil in lichaamsbouw. Er kan dan ook evenmin een significant geslachtsverschil worden aangetoond, wanneer men de uitscheiding per etmaal betreft op het lichaamsoppervlak in m<sup>2</sup>.

De gemiddelden van de gevonden normaalwaarden komen overigens overeen met die van anderen, die dezelfde methode toepassen (tabel 23).

Slechts bij twee patiënten werd een verhoogde glycosaminoglycanuitscheiding in de urine gevonden. Bij patiënt J.W. is dit gedurende een langere periode met velerlei klinische verschijnselen het geval geweest. Opmerkelijk is, dat bij hem nooit een uitgebreide kraakbeendestructie is gezien, noch in de biopsie, noch klinisch. Het is dan ook de vraag of de, overigens niet

\*) Hierbij werd gebruik gemaakt van Tabel XII in Dr. Chr. L. Rümke en Dr. Constance van Eeden „Statistiek voor medici”, Stafleu en zoon, Leiden 1961.

TABEL 25. *Glycosaminoglycanuitscheiding in de urine van patiënten met polychondritis recidivans*

patiënt	periode urine verzameling	urine volume ml per 24 uur	creatinine, mg/24u	glucuronolacton, mg per 24 u.	glucuronolacton, mg per gr creatinine	klinische activiteit
A.B.	VI-'67	1980	792	3.0	3.8	geen objectieve verschijnselen. beginnende exacerbatie. symptomen na prednisolon weer verbeterd.
	I-'69	1100	1078	11.7	10.8	
	V-'69	1650	1155	8.6	7.4	
E.B.-K.	VI-'67	2020	1252	5.4	4.3	geen actieve verschijnselen. kort na exacerbatie en hervatting prednisolon.
	VIII-'68	850	1139	4.5	4.1	
H.S.	IV-'68	1610	1191	4.8	4.0	geen actieve symptomen. geen actieve symptomen.
	I-'69	1620	1264	3.5	2.8	
J.W.	2-II-'68	2400	1008	11.9	11.7	acuut ziektebeeld. toename van verschijnselen. na drie dagen prednisolon en klinische verbetering. kort na het begin van een exacerbatie. remissie. recente exacerbatie, geen actieve symptomen meer. tijdens exacerbatie.
	18-II-'68	1840	1251	16.9	13.5	
	22-II-'68	1350	1242	3.6	2.9	
	IV-'68	1075	1075	5.8	5.4	
	IX-'68	1200	984	6.2	6.3	
	X-'68	1650	1254	5.0	3.7	
	IV-'69	1050	1271	8.4	6.6	
R.K.	IX-'64	700	868	3.5	4.0	matig-actieve verschijnselen. geen symptomen.
	V-'65	1320	818	3.5	4.2	
J.v.d.K.	VI-'67	805	725	4.0	5.5	geen actieve symptomen.
R.P.	III-'67	690	669	4.3	6.7	lichte gewrichtsklachten. terminaal. Geen polychon- dritis symptomen.
	X-'68	570	650	4.4	6.8	
K.deL.	III-'66	1110	1043	4.4	4.3	verschijnselen voor het grootste deel al weer terug- gegaan. alleen colitis/proctitis symptomen. alleen colitis/proctitis symptomen.
	XI-'67	780	858	6.8	8.1	
	XII-'68	1250	775	4.6	5.8	



sterk verhoogde, excretie alleen afkomstig was van een versterkte lysis van kraakbeenmatrix. Een analyse van de samenstelling van deze polysacchariden in de urine zou hierover eventueel nadere informatie kunnen verschaffen. Een andere opvallende bevinding is, dat drie dagen na het begin van de corticosteroïdtoediening de uitscheiding al normaal was. Dit kwam overeen met een sterke verbetering van de ontstekingsverschijnselen in het larynxgebied, de exophthalmus en andere acute symptomen.

De glycosaminoglycanurie werd nadien regelmatig vervolgd. Tweemaal kon urine worden verkregen tijdens een episode met koorts, episcleritis recidief en pulmonale verschijnselen, maar zonder evidente kraakbeenafwijkingen. Beide malen was de uitscheiding niet duidelijk verhoogd.

Bij A.B. vonden we een soortgelijk verloop. Een toegenomen excretie was alleen aanwezig tijdens acute verschijnselen (arthritis + oorschelpontsteking). Voor zover na te gaan ontstond ook hier geen permanente kraakbeendestructie.

In drie andere gevallen werd tijdens klinische verschijnselen van matige intensiteit geen verhoogde glycosaminoglycanurie gevonden.

De veronderstelling (Kaye en Somes 1964) dat een toename van glycosaminoglycanen in de urine eerder zal worden gezien bij aanwezigheid van klinische verschijnselen met kraakbeenlocalisatie, wordt door onze waarnemingen gesteund. De bevindingen van Barth en Berson (1968) en Thurston en Curtis (1966) komen hier echter niet mee overeen.

Ook suggereren onze gegevens, dat klinisch duidelijke afbraak van kraakbeen met blijvende gevolgen hiervan geen voorwaarde zijn voor een verhoogde glycosaminoglycanurie. Een verhoogde turn-over van glycosaminoglycanen in kraakbeen kan de verklaring hiervoor zijn. Het vinden van uitsluitend toename van chondroïtine-4- en -6-sulfaat of keratansulfaat in de urine zou voor deze uitleg een argument kunnen vormen.

#### GLYCOSAMINOGLYCANURIE EN HYDROXYPROLINURIE

In hoofdstuk IV kwam reeds ter sprake dat door ons bij twee patiënten (W.P. en J.W.) een verhoogde uitscheiding van hydroxyproline in de urine werd gevonden op het hoogtepunt van hun klinische verschijnselen.

Helaas hebben wij geen gegevens over de glycosaminoglycanexcretie bij W.P., maar bij J.W. ging deze parallel aan de hydroxyprolinurie. Bij pat. A.B. werd tijdens een exacerbatie wel een toename van glycosaminoglycanen, maar niet van hydroxyproline in de urine vastgesteld. Slechts bij vier patiënten in de literatuur vindt men gegevens over (normale) hydroxyprolinurie, zonder gelijktijdige glycosaminoglycanbepaling, vermeld.

Deze wel zeer spaarzame feiten doen toch de vraag rijzen of bij polychondritis recidivans afwijkingen aan matrix én collageen kunnen voorkomen, of dat wellicht afbraak van de kraakbeenmatrix veranderingen in de structuur van het collageen induceert.

- a. *Klinische en experimentele gegevens.* Een bespreking van de samenstelling en stofwisseling van collageen en de betekenis van het plasma- en urinegehalte van het iminozuur hydroxyproline onder verschillende omstandigheden,

valt buiten het bestek van dit proefschrift. Hiervoor mag verwezen worden naar enkele recente overzichten (Sjoerdsma e.a. 1965, Prockop en Kivirikko, 1967).

Men vindt daar overigens geen gegevens over het gelijktijdig voorkomen van een verhoogde glycosaminoglycanurie en hydroxyprolinurie in de menselijke pathologie. Hierover hebben wij in de literatuur slechts sporadische mededelingen kunnen vinden.

Zo is deze combinatie wel gezien bij arthritis psoriatica (Brunish en Sørensen 1965), bij het syndroom van Marfan en zijn experimentele tegenhanger, het lathyrisme en wordt ook wel genoemd bij het syndroom van Hurler. Ook is er een duidelijke overeenkomst tussen de groepen van ziekten, waarbij in incidentele gevallen door sommigen een verhoogde hydroxyprolinurie wordt beschreven, terwijl anderen bij een aantal patiënten toename van glycosaminoglycanuitscheiding vermelden (sclerodermie, actieve reumatoïde arthritis, L.E.D.).

Naar de huidige opvattingen bestaat (althans in runderkraakbeen) een nauwe relatie tussen de ruimtelijke structuren van de chondroïtine-sulfaat-eiwit macromoleculen en de collageenvezels (Mathews 1967).

Bazin en Delaunay (1961, 1962) gingen de invloed na van papaïne op kraakbeen van konijnen en kuiken-embryonen en stelden hierbij vast dat niet alleen chondroïtine-sulfaat, maar ook een oplosbare collageenfractie na inwerking van dit enzym aan het kraakbeen konden worden onttrokken. Dingle e.a. (1967) zagen het gehalte aan hexosamine en hydroxyproline dalen in kuiken-embryo kraakbeen onder invloed van antisera (zie hfdst VIII, blz. 133), terwijl de concentraties in het medium toenamen. Zij schreven dit hydroxyprolineverlies toe aan een verminderde incorporatie mogelijkheid van nieuw gesynthetiseerde collageencomponenten, secundair aan veranderingen in de chondromucoproteïnen, hoewel een directe enzymatische afbraak van collageen niet kon worden uitgesloten.

Deze experimentele gegevens steunen de opvatting dat samenhang bestaat tussen de collageen en chondromucoproteïnestofwisseling in kraakbeen onder pathologische omstandigheden. Dit zou echter in vivo moeten kunnen worden bevestigd. Hierover is door Delaunay en Bazin (1960) één mededeling gedaan. Bij enkele konijnen, aan wie zij papaïne toedienden, vonden zij een kortdurende verhoging van glycosaminoglycanen in de urine, terwijl de hydroxyprolinurie sterk steeg en dagen lang verhoogd bleef. In hun latere publikaties (1961, 1962) komen zij op deze proeven echter met geen woord terug.

- b. *Eigen waarneming.* Wij hebben dit experiment van Delaunay en Bazin herhaald. Aan een groep (A) van vijf jonge konijnen met gewichten rond 1000 gr werd, na enkele controledagen, een intraveneuze injectie toegediend van 10 mg ruwe papaïne, opgelost in aqua dest., per kg. Een tweede groep (B) van vier konijnen kreeg dezelfde hoeveelheid papïne viermaal in het verloop van zes dagen. Twee konijnen dienden als controle en werden met NaCl 0,9% ingespoten. Zij kregen een constante hoeveelheid gestandaardiseerde laboratoriumvoeding en water in eveneens vaste hoeveelheden.

Gedurende drie controledagen, voorafgaande aan de papaïne toediening en gedurende vijf dagen na eenmalige en twaalf dagen na de eerste van meerdere papaïne-injecties, werd de volledige 24-uurs urine verzameld. Hierin werden het creatininegehalte en de concentraties van glycosaminoglycanen en hydroxyproline bepaald.

De glycosaminoglycanbepaling geschiedde volgens de hierboven beschreven methode. Hydroxyproline werd bepaald volgens een modificatie (Koevoet, 1965) van de methode van Bergman en Loxley (1963). De resultaten waren geheel negatief en worden daarom niet gedetailleerd weergegeven. In groep A werd een sterke stijging van de glycosaminoglycanurie (gemiddeld meer dan 100%) gevonden, gedurende het etmaal volgend op de papaïne-toediening. In groep B was deze toename van dezelfde orde van grootte, hield drie dagen aan en daalde dan ondanks voortgezette papaïne-injecties weer tot het controleniveau. In beide groepen werd een wisselende hydroxyprolineuitscheiding gevonden, echter zonder enige tendens tot stijgen na papaïne.

Dit resultaat is enigszins onverwacht en verleent geen steun aan de opvatting dat een causaal verband bestaat tussen een toegenomen excretie van beide stoffen bij polychondritis recidivans. Een mogelijke verklaring is gelegen in het feit dat de uitwendig waarneembare gevolgen van de papaïne-toediening niet maximaal hevig waren, wat samen kan hangen met het gebruikte konijnenras. Weliswaar trad verslapping van de oren op en werden sommige dieren kortademig, maar bij andere gelegenheden hebben wij veel duidelijker effecten gezien (fig. 39). Anderzijds was de toename van glycosaminoglycan in de urine vergelijkbaar met de door Delaunay en Bazin gevonden hoeveelheden.

## ANTISTOFFEN TEGEN KRAAKBEEN

De vraag of bij polychondritis recidivans circulerende auto-antistoffen tegen kraakbeen voorkomen en of een soortgelijk ziektebeeld bij proefdieren kan ontstaan door het opwekken van antilichamen, is al vele jaren geleden gesteld en heeft meerdere onderzoekers beziggehouden. Het antwoord is nooit definitief gegeven.

Over de antigene eigenschappen van het kraakbeenweefsel in het algemeen is pas in de laatste jaren iets naders bekend geworden.

In dit hoofdstuk zullen de bekende feiten worden samengevat en zal mededeling worden gedaan van een onderzoek naar het voorkomen van kraakbeen-antistoffen bij onze patiënten.

## KRAAKBEEN ALS ANTIGEEN

Het is al lang bekend dat kraakbeen tot de zeer weinige weefsels behoort, die geen immunologische reactie teweeg brengen, wanneer zij als allograft getransplanteerd worden (Leopold 1881)\*). Homoloog kraakbeen wordt dan ook sinds de laatste 50 jaar gebruikt voor plastisch-chirurgische doeleinden.

Onderzoek van geslachts-chromatine (Peer 1958) toonde aan, dat nog na 18 jaar levende donor-chondrocyten in een transplantaat aanwezig waren (Gibson e.a. 1958). Zelfs heteroloog kraakbeen kan na transplantatie lange tijd intact blijven, hoewel hier veel vaker resorptie optreedt (Krüger 1964). Het is ook dan echter nog niet zeker of dit als een afstotingsreactie moet worden beschouwd, omdat de huidtransplantaten van dezelfde donor niet versneld worden afgestoten (Peacock e.a. 1960), mits het kraakbeentransplantaat in één stuk en niet in snippers werd ingebracht. Ook wanneer de ontvanger tevoren is gesensibiliseerd door een of meer huidtransplantaten, wordt kraakbeen van dezelfde donor zonder reactie geaccepteerd (Craigmyle 1960).

Waarschijnlijk vormt het feit dat kraakbeen niet gevasculariseerd is en niet in intensief contact kan komen met immuno-competente cellen van de gastheer, de verklaring voor dit bijzondere gedrag als transplantaat (Woodruff 1960). Kraakbeen bevindt zich in het lichaam dus blijkbaar in een bijzondere, geïsoleerde positie en het is mogelijk dat dit weefsel antigenen bevat, die in dit opzicht te vergelijken zijn met de zogenaamde verborgen antigenen, als lenseiwit, bestanddelen van de uvea of spermatozoa.

## ANTIGENE EIGENSCHAPPEN VAN EIWIT-POLYSACCHARIDECOMPLEXEN

Alleen eiwit-polysaccharidecomplexen uit de kraakbeenmatrix zijn bekend als dragers van antigene eigenschappen. Deze complexen worden doorgaans

\*) Geciteerd door Gibson (1967).

aangeduid als chondromucoproteïne (CMP). Voor het onderzoek naar de antigeniteit van CMP was het nodig deze stoffen uit kraakbeen te isoleren. Uit dierlijk (runder) kraakbeen is CMP tamelijk gemakkelijk met water te extraheren (Malawista en Schubert 1958). Uit menselijk rib- of gewrichtskraakbeen gaat dit aanzienlijk minder eenvoudig en verkrijgt men als ruw extract niet meer dan ongeveer 20% van het kraakbeen (droog-) gewicht. Bij jonge individuen is de opbrengst groter dan bij volwassenen. Verschil tussen gewrichts- en ribkraakbeen is er in deze opzichten nauwelijks.

Uit het ruwe extract kunnen met de ultracentrifuge twee fracties worden geïsoleerd, een zware, eiwitrijke en een lichte fractie, die door Rosenberg e.a. (1965) respectievelijk PPH en PFL genoemd werden (Protein-Polysaccharide Heavy en Light). Door ultracentrifugerende in hoogmolaire zoutoplossingen kan PPL verder worden gesplitst in een aantal fracties met verschillend polysaccharide- en eiwitgehalte en aminozuursamenstelling (Rosenberg e.a. 1969).

Deze extracten uit menselijk kraakbeen hebben dus een heterogeen karakter en zijn verre van zuiver. Over hun antigene eigenschappen is vooral de laatste jaren iets meer bekend geworden.

Al in 1952 meenden Glynn en Holborrow bij konijnen antilichamen te kunnen opwekken gericht tegen chondroïtine sulfaat, door dit als haptene te binden aan een vaccin van bèta-haemolytische streptococci. Maar het is later, ook aan de auteurs zelf, nooit gelukt dit te reproduceren (Quinn en Cerroni 1957). Wel konden meerdere precipiterende zowel als agglutinerende antistoffen worden gevormd tegen runder PPL (Di Ferrante 1964, Di Ferrante en Pauling 1964), die ten dele kruis-reageerden met PPL van andere diersoorten en voor een ander deel soortspecifiek waren. Aanvankelijk werden de kruis-reagerende antistoffen beschouwd als gericht tegen chondroïtine sulfaat.

Uit het werk, van Loewi en Muir (1965) en Sandson e.a. (1966) is het echter waarschijnlijk dat dit niet-soortspecifieke antigeen zich bevindt in een elektroforetisch snelle component van CMP, die veel polysaccharide en weinig eiwit bevat, mogelijk samenhangend met de configuratie van de binding tussen het koolhydraat en bepaalde aminozuren, die voor verschillende diersoorten nagenoeg gelijk zou zijn. Daarnaast is er in menselijk kraakbeen tenminste één soortspecifieke antigene determinant aanwezig, gelocaliseerd in het eiwitrijke, elektroforetisch langzame deel van het kraakbeenextract. Deze kan bij dubbel-diffusie in agar (Ouchterlony) pas worden aangetoond na incubatie van CMP met hyaluronidase.

Ook komt de localisatie van CMP in kraakbeencoupees met behulp van de immunofluorescentie techniek niet overeen met die gebieden, waar blijkens kleuring met alcian blue de polysaccharideconcentratie het hoogst is (Loewi 1965). Zo wordt in menselijk ribkraakbeen met een anti-CMP serum fluorescentie gezien van de chondrocyten, de randen van de lacunae en de interterritoriale gebieden. Alcian blue kleurt vooral een direct perilacunair gelegen zone en iets zwakker het territoriale gebied. Hyaluronidase doet de fluorescentie diffuus toenemen, terwijl de kleurbaarheid met alcian blue verdwijnt. Een mogelijke verklaring is, dat als gevolg van de ruimtelijke structuur van het CMP-molecuul, de bindingsplaatsen in het eiwitgedeelte na depolymerisatie van de polysacchariden door hyaluronidase, beter bereikbaar worden voor de antistoffen (Loewi 1965).

CMP uit verschillende kraakbeensoorten gedraagt zich immunologisch identiek. Dit is aangetoond voor rib, trachea en gewrichtskraakbeen en voor nucleus pulposus (Loewi 1965, Barland 1966, Pankovitch en Korngold 1967).

Positieve immunofluorescentie met anti-CMP sera is ook beschreven voor aortawand en basale membranen in verschillende organen (Loewi 1965, Loewi 1967).

Antigene verwantschap is eveneens vastgesteld tussen extracten uit gewrichtskraakbeen, anulus fibrosus, achillespees, meniscusweefsel en glasvocht. Verschillende van deze weefsels, ook de geheel vaatloze, bevatten tevens antigenen, identiek aan serumeiwitten (Hadding e.a. 1963).

#### AUTO-ANTISTOFFEN TEGEN KRAAKBEEN BIJ POLYCHONDritis RECIDIVANS

Harders (1954) opperde als eerste de mogelijkheid dat bij polychondritis recidivans circulerende antistoffen gericht tegen kraakbeen konden voorkomen. Hij kon deze echter met behulp van een complement bindingsreactie niet aantonen. Sindsdien is deze veronderstelling regelmatig aan de orde geweest. Verschillende onderzoekers hebben getracht de ziekte door het opwekken van auto-antistoffen bij proefdieren te reproduceren, zonder succes (Harwood 1958, Seifert en Strobel 1961). Pearson e.a. (1960) vonden in het serum van twee patiënten geen precipiterende antistoffen tegen (runder-) chondroïtine sulfaat. In een zeer korte mededeling deden Mollaret e.a. (1963) verslag van een patiënt, bij wie zij in een kraakbeenbiopsie duidelijk positieve immunofluorescentie voor gammaglobuline konden aantonen. Zij slaagden er niet in circulerende antistoffen te vinden. Details van dit onderzoek zijn, voor zover wij konden achterhalen, nooit gepubliceerd.

Dolan en medewerkers (1966) tenslotte, meenden antistoffen tegen kraakbeen te hebben aangetoond. Zij isoleerden gammaglobuline van twee patiënten en conjugeerden dit met fluoresceïne-isothiocyanaat. Als substraat werd ingevroren ribkraakbeen van een 18 maanden oud kind gebruikt. Ondanks maatregelen ter voorkoming van aspecifieke fluorescentie waren normale controles positief. De auteurs meenden echter een kwantitatief verschil tussen de met de patiëntensera geïncubeerde preparaten en de controles te kunnen vaststellen, waarbij chondrocyten en de randen van de lacunae met de patiëntensera duidelijker fluoresceerden. Fluorescentie van de matrix, territoriaal of interterritoriaal, werd niet gezien. Zij kwalificeerden hun bevindingen als „suggestive but not conclusive”. Deze zijn in de sindsdien verlopen 3 jaar door anderen niet bevestigd, maar ook niet ontkend. Intussen wordt in de literatuur na 1966 het voorkomen van circulerende kraakbeenantistoffen bij polychondritis recidivans op grond van dit ene onderzoek reeds als waarschijnlijk of als een feit beschouwd (Shinoda 1968, Barth en Berson 1968, Abrahamsen en Bergaust 1969). Het interpreteren van immunofluorescentieonderzoek bij positieve controles moet ons inziens echter als een hachelijke onderneming gekwalificeerd worden.

## EIGEN WAARNEMINGEN

Vooropgesteld moet worden dat het onderzoek naar circulerende kraakbeen-antistoffen bij onze patiënten geheel negatief is uitgevallen. Daarom worden niet alle details ervan weergegeven, maar is volstaan met een globaal overzicht, waarbij alleen die aspecten uitvoeriger worden vermeld, die voor de beoordeling van het resultaat essentieel zijn.

Onderzocht werden in totaal 25 sera van onze 10 patiënten, zowel uit perioden met, als zonder klinische verschijnselen. Het is niet bij alle patiënten mogelijk geweest serum te verkrijgen vóór het begin van therapie met corticosteroiden. Er werd gebruik gemaakt van twee technieken, de passieve haemagglutinatiereactie en de immunofluorescentie methode.

### Passieve haemagglutinatiereactie (PHR)\*)

- a. *Antigeen.* De voor de PHR en voor immunisatie gebruikte antigenen werden geëxtraheerd uit menselijk ribkraakbeen. Dit werd verkregen bij obducties, die binnen 12 uur na de dood verricht werden, maar was vooral afkomstig van patiënten die thoracotomie ondergingen, waarbij ribresectie noodzakelijk was\*\*). Ribkraakbeen werd bij 4 °C onder steriele omstandigheden ontdaan van omgevend weefsel en perichondrium en in kleine blokjes gesneden. Verkalkte of verbeende delen werden verwijderd, evenals sporadisch door het weefsel verlopende kleine bloedvaatjes. De blokjes werden zorgvuldig gewassen in koude fysiologische zoutoplossing, in een mortier bewerkt met zuivere ethanol en aceton, waardoor vocht werd onttrokken en daarna onder vacuüm gedroogd. In deze toestand is het weefsel onbepikt houdbaar. CMP werd geëxtraheerd als het ruwe eiwitpolysaccharide (PP), waaruit de fracties PPL en PPH werden verkregen, volgens de methode van Rosenberg e.a. (1965). Hiertoe werd uitgegaan van porties van 4 gram droog kraakbeen, afkomstig van tenminste vijf verschillende personen in leeftijd variërend van 10-50 jaar. Een essentieel onderdeel van de extractie is het homogeniseren van het gerehydrateerde kraakbeen, wat alleen adequaat uitvoerbaar is in een homogenisator met hoog toerental (Virtis 45\*\*\*). PP, PPL en PPH werden in poedervorm droog bewaard. PPH werd, wegens slechte oplosbaarheid, bij de PHR niet als antigeen gebruikt.

- b. *Antiserum.* Teneinde de bruikbaarheid van de PHR voor PP en PPL als antigenen vast te stellen, maakten wij gebruik van controle anti-CMP serum. Konijnen werden geïmmuniseerd door injectie van 2,5 mg PP of PPL in 0,5 ml NaCl 0,9% en geëmulgeerd met 0,5 mg compleet Freund's adjuvant

\*) Deze werd uitgevoerd in het laboratorium van Immunologie van het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid te Groningen (Dr. R. K. Koopmans), onder leiding van Dr. A. Jansz en Dr. J. A. M. Snijder.

\*\*) De medewerking van de collegae van de afdeling Thoraxchirurgie (Prof. Dr. N. Homan van der Heide) en van de zusters M. Bakker en I. Klaren werd zeer op prijs gesteld.

\*\*\*) Hiertoe kon gebruik gemaakt worden van de apparatuur in het laboratorium voor Radiopathologie, dankzij de bereidwillige medewerking van Prof. Dr. H. B. Lamberts.



(Difco) in de lies-lymfklieren, nadat 1 week tevoren 0,5 ml compleet Freunds adjuvant in de dijbeenmusculatuur was toegdiend. Na 4 weken werd in dijbeen en buikhuid intracutaan eenzelfde hoeveelheid antigeen in kleine depots als booster gegeven. Veertien dagen later werd bloed afgenomen. Boosterinjecties werden vervolgens steeds intraveneus gegeven met 2,5 mg CMP in 1 ml NaCl 0,9%, waarna 7 tot 10 dagen later bloedafname volgde. De sera werden bij  $-20^{\circ}\text{C}$  bewaard.

Antisera werden op hun kwaliteit getest door middel van dubbeldiffusie in agar volgens Ouchterlony. PP en PPL bleken zwakke antigenen. Er werden vooral precipiterende antilichamen tegen serumeiwitcomponenten gevormd. Na absorptie met normaal menselijk serum bleven nog slechts zeer dunne precipitatielijntjes over. De verkregen antisera waren dus zwak, maar voldoende voor het doel, te dienen als positieve controle. Het sterkste was een anti-PPL serum en dit is verder als controle gebruikt. Hiermee werden overigens dezelfde precipitatielijnen tegen ieder van de drie extracten PP, PPL of PPH verkregen (fig. 35).

Immuno-electroforese van het ongeabsorbeerde antiserum toonde dat anti-

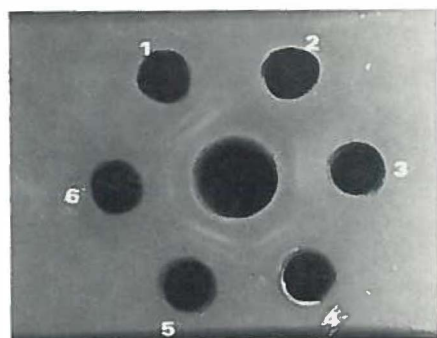


Fig. 35. Agar dubbeldiffusie vlg. Ouchterlony.

1 = PPH voorbehandeld  
met hyaluronidase

4 = PP voorbehandeld  
met hyaluronidase

5 = PPL voorbehandeld  
met hyaluronidase

2 = PPH

3 = PP

6 = PPL

Centrale gat : konijn anti-menselijk  
ribkraakbeen serum (anti PPL).

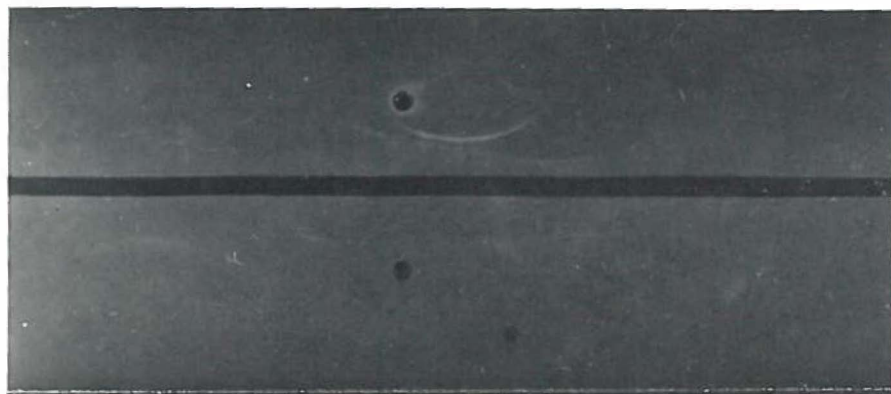


Fig. 36. Immuno-electroforese van normaal menselijk serum (bovenste gat) en menselijk PPL (onderste gat) tegen anti-PPL serum (goot).

stoffen aanwezig zijn zowel tegen albumine, als tegen eiwitten uit het alfa-2 en gammaglobulinegebied (fig. 36).

- c. *Werkwijze.* De PHR werd uitgevoerd volgens Stavitsky (1954). Menselijke erythrocyten (bloedgroep O, rhesus negatief) werden voorbehandeld met tannine en vervolgens geïncubeerd met antigeen gedurende 30 minuten bij 37°C. 10 mg PP of PPL werd opgelost in 1 ml NaCl 0,9% of in 0,9 ml adequaatest, waarna incubatie gedurende 24 uur bij 37°C met bovine testiculaire hyaluronidase (Kinaden Schering) in 0,1 ml buffer (1,5 Mol NaCl 0,075 Na acetaat, pH 5,0). Als controle werden niet met antigeen behandelde, getanneerde erythrocyten gebruikt.
- d. *Resultaten.* Het geabsorbeerde anti-PPL serum gaf een agglutinatietiter van 1 : 256 met PP of PPL als antigeen. Adequate absorptie bleek uit ontbreken van agglutinatie wanneer vers AB-serum als antigeen werd gebruikt. Absorptie van het antiserum met PP of PPL deed de PHR eveneens negatief worden. Met de patiëntensera werd geen agglutinatie waargenomen, bij gebruik van beide antigenen, met of zonder hyaluronidase.

#### Immunofluorescentie

- a. *Werkwijze.* Onderzoek naar kraakbeen antistoffen met behulp van de immunofluorescentietechniek werd op twee manieren uitgevoerd. De patiëntensera werden onderzocht door middel van een indirecte methode. Vers ribkraakbeen zonder verkalkingen, afkomstig van jonge individuen, die een thoracotomie met ribresectie ondergingen, werd zo snel mogelijk en in ieder geval binnen een uur ingevroren en bij — 96°C bewaard. Van dit materiaal werden cryostaat coupes van 5  $\mu$  dikte gesneden en op objectglazen gebracht. Ten dele werden deze coupes ongefixeerd geïncubeerd met hyaluronidase, 750 I.E. per ml in acetaatbuffer bij pH 5,0 gedurende 120 min. bij 37°C. De coupes moesten ieder apart op een objectglas in een petrischaal gewassen en verder behandeld worden, omdat zij vaak van het glas loslieten. Fixatie met aceton bij — 20°C, noch bedekken van het objectglas met een laagje gelatine kon dit voorkomen. Na wassen met fosfaat buffer pH 7,2, werden de coupes geïncubeerd met de te onderzoeken sera en, na wassen, met fluoresceïne-isothiocyanaat geconjugeerde konijn-anti-menselijk-immuunglobuline serum (The 1967), of, in geval van de kraakbeen antisera, met geit-anti-konijn gammaglobuline serum. Na wassen werden de coupes ingesloten en met het fluorescentiemicroscop in willekeurige, onbekende volgorde beoordeeld. Ook hier werd geabsorbeerd en ongeabsorbeerd anti-PPL serum gebruikt, om de aangewende techniek op zijn bruikbaarheid te testen en als controle bij het onderzoek van de patiëntensera. Hiernaast werd als controle ook gebruik gemaakt van een antiserum tegen totaal-menselijk serum. Een tweede immunofluorescentieonderzoek\*) werd verricht op kraakbeen,

\*) Dit onderzoek werd verricht door Dr. Ph. J. Hoedemaeker en Mej. A. van der Geest in het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium (Prof. Dr. A. Arends).



*Fig. 37. Fluorescentie van menselijk ribkraakbeen met geabsorbeerd anti-PPL serum. Delen van de chondrocyten en de rand van de lacunae tonen de sterkste fluorescentie, in de interterritoriale gebieden is eveneens een specifieke, diffuse tot gekorrelde fluorescentie zichtbaar. (400× belichtingstijd 4 min.)*

afkomstig van de oorschelpbiopsie van patiënt J.W. en van de obductie van patiënt W.P. Hier werden geconjugeerde antisera tegen totaal-menselijk serum, de immuunglobulinen G, A en M, complement en fibrogeen gebruikt.

## Resultaten

Met geabsorbeerd anti-PPL serum werd een duidelijke kraakbeenfluorescentie gezien (fig. 37). Het sterkst was deze aanwezig in de chondrocyten, zowel in kernen als cytoplasma en verder in de randen van de lacunae. De matrix toonde een zwakkere, enigszins korrelige fluorescentie in de interterritoriale gebieden, vooral in de oppervlakkiger, subperichondrale kraakbeengedeelten. Deze ontbrak perilacunair en territoriaal.

Vergeleken met alcian blue kleuringen van coupes van hetzelfde kraakbeenstukje, was de fluorescentie in de niet door alcian blue gekleurde matrix-zones aanwezig (fig. 38). Hyaluronidase deed de fluorescentie diffuus toenemen.

Wanneer als antiserum een konijnenserum gericht tegen totaal menselijk serum gebruikt werd, fluoresceerden wel delen van cellen en lacunaranden, maar was de matrixfluorescentie vrijwel geheel afwezig. Met PPL geabsorbeerd anti-

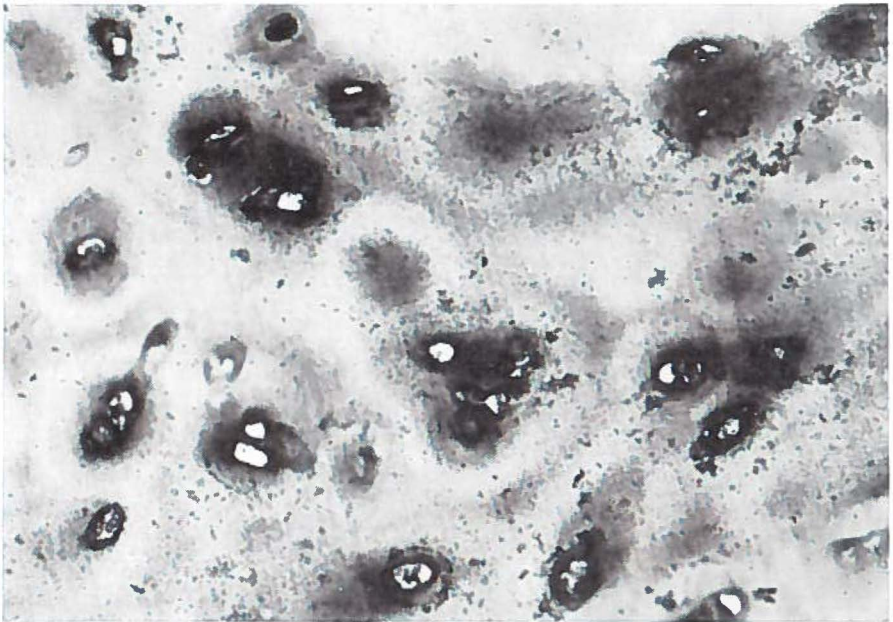
PPL serum gaf geen fluorescentie. Controles met normaal konijnensera waren eveneens negatief.

Met patiëntensera werd geen enkele fluorescentie waargenomen. Ook na bewerking van de coupes met hyaluronidase bleef het resultaat negatief. Dit was ook het geval bij gebruik van gezuiverd IgG in een concentratie van 40 mg/ml uit de eerste acute fase van de polychondritis van patiënt J.W. Er bestond geen enkel verschil tussen de controles met normaal konijnensera en de patiëntensera. Aspecifieke fluorescentie werd niet gezien.

In het kraakbeen, verkregen bij biopsie en obductie konden immuunglobulinen of andere eiwitten, waartegen antisera werden gebruikt, niet duidelijk worden aangetoond. In het omgevende bindweefsel werd slechts geringe, aspecifieke fluorescentie gezien.

## Discussie

De resultaten bevestigen dat CMP uit ribkraakbeen zwak antigeen is en tonen aan dat het door ons gebruikte PP en PPL dezelfde antigene eigenschappen hebben. De bevindingen bij immunofluorescentie met anti-PPL serum komen geheel overeen met die van Loewi (1965) bij varkenskraakbeen en Barland e.a. (1966) bij menselijk gewrichtskraakbeen. Bovendien blijkt uit het immunofluorescentieonderzoek dat de in het antiserum aanwezige antistoffen, gericht tegen serumeiwitten, niet ontstaan door verontreiniging van het CMP dat



*Fig. 38. Alcian blue kleuring van hetzelfde natuurlijke ribkraakbeen. Vooral de direct perilacunair gelegen en territoriale gebieden kleuren zich. 200×.*

voor immunisatie werd gebruikt, maar dat identieke antigene determinanten in menselijk ribkraakbeen voorkomen. De aard hiervan, albumine en eiwitten uit het alfa-2 en gammaglobulinegebied, komt overeen met de bevindingen van Hadding e.a. (1963). Deze antigenen bevinden zich blijkbaar voornamelijk in de omgeving van de chondrocyten.

Het onderzoek toont verder onomwonden aan dat in de sera van onze patiënten met polychondritis recidivans geen agglutinerende antistoffen tegen CMP aantoonbaar zijn en dat ook met immunofluorescentieonderzoek geen antilichamen tegen kraakbeenweefsel kunnen worden gevonden. Door parallelgebruik van het anti-PPL serum werd de betrouwbaarheid van de techniek geïllustreerd. Het negatieve resultaat van de PHR zou nog het gevolg kunnen zijn van de kwaliteit van het CMP waaruit, door de extractieprocedure, antigenen kunnen zijn verzwakt of verdwenen. Onze geabsorbeerde antisera waren inderdaad zwakker dan Sandson e.a. (1966) verkregen met PPL en PPH uit menselijk rib- en gewrichtskraakbeen. Gezien de bevindingen bij immunofluorescentie is deze verklaring echter onwaarschijnlijk.

De bevindingen met het kraakbeen van de beide patiënten zijn niet goed verklaard. In analogie met de resultaten bij normaal ribkraakbeen had tenminste een zwakke lacunair gelocaliseerde fluorescentie gevonden moeten worden met de verschillende geconjugeerde antisera, met name tegen normaal menselijk serum. Dat dit niet het geval was, zou eventueel het gevolg kunnen zijn van pathologische veranderingen in het patiëntenkraakbeen, hoewel dit bij het licht-microscopisch relatief weinig afwijkende weefsel van J.W. niet zo waarschijnlijk lijkt. Applicatie van anti-CMP sera, wat hierover eventueel nog inlichtingen had kunnen verschaffen, werd niet verricht, omdat deze toen nog niet ter beschikking waren.

## ETIOLOGIE EN PATHOGENESE

Over de etiologie en pathogenese van polychondritis recidivans is niets met zekerheid bekend, hoewel het aan theorieën niet heeft ontbroken. Jaksch-Wartenhorst suggereerde in 1923 een verband met overvloedig gebruik van bier. Nu was in die tijd papaïne een van de ingrediënten bij het brouwen, (Pearson e.a. 1960) en hoewel van papaïne per os geen nadelige invloeden bekend zijn, verleent deze bijzonderheid aan zijn suggestie achteraf een curieus aspect.

Een reumatische genese werd door Altherr (1936) op histologische en door Desclaux (1939) op klinische gronden aangenomen.

Harwood (1958) was de eerste die de mogelijkheid van overgevoeligheid voor eigen, normaal of pathologisch veranderd, kraakbeen noemde. Hij verklaarde de gelijktijdig optredende oogafwijkingen door de embryologische verwantschap tussen kraakbeen en cornea.

Naar aanleiding van de papaïne-experimenten van Thomas, vermoedden Bean e.a. (1958) een verworven metabole stoornis.

Pearson e.a. (1960) veronderstelden op dezelfde gronden het bestaan van een hypothetisch enzym, dat primair de kraakbeen tussenstof en andere weefsels, rijk aan glycosaminoglycanen, aantast en dat geactiveerd zou kunnen worden door een overgevoelighedsreactie.

Seifert en Strobel (1961) dachten aan een verklaring door auto-sensibilisatie tegen afbraakproducten uit kraakbeen, die zouden ontstaan bij een perichondritis in de luchtwegen als gevolg van een initiële bacteriële of virusinfectie. Later deden argumenten van klinische aard (Kaye en Sones 1964) en de mogelijke aanwezigheid van auto-antilichamen tegen kraakbeen (Dolan e.a. 1966) opnieuw een auto-immuunogenese vermoeden.

Dat deze theorieën een zo hypothetisch karakter bleven houden is enigszins onverwacht. Er zijn immers niet veel aandoeningen in de menselijke pathologie, waarvan een schijnbaar zo duidelijk experimenteel model bestaat.

## PAPAÏNE, VITAMINE A EN LYSOSOMEN

Het is een reeds lang bekende waarneming dat intraveneuze toediening aan jonge konijnen van ruwe papaïne, een protease van plantaardige herkomst, een snel optredend rigiditeitsverlies van kraakbeen veroorzaakt, dat zich uiterlijk vooral manifesteert in het slap worden van de oren (fig. 39).

Thomas (1956) heeft dit merkwaardige fenomeen van de „flop-eared rabbits” als eerste onderkend en onderzocht. De afwijkingen bleken het gevolg te zijn van een diffuus verlies van glycosaminoglycanen uit de kraakbeenmatrix, niet alleen van de oren, maar ook van de luchtwegen, ribben, gewrichten en epi-





*Fig. 39. Effect van intraveneuse toediening van 10 mg ruwe papaïne per kg. aan een jong konijn (links).*

physen. De dieren worden dan ook kortademig door collaps van de trachea. Na enige dagen treedt spontaan herstel op.

Histologisch is in kraakbeenbiopten eerst een diffuse toename van metachromasie zichtbaar, die daarna afneemt en tenslotte 4-24 uur later geheel afwezig is. De chondrocyten maken aanvankelijk een geschrompelde indruk, maar herstellen zich spoedig. Elastische vezels in het kraakbeen van de oorschelp hebben een gefragmenteerd aspect. Het perichondrium en omgevend bindweefsel zijn metachromatisch kleurbaar geworden en in lymfvaten en regionale lymfklieren bevindt zich korrelig metachromatisch materiaal (Spicer en Bryant 1957). In de omgeving van het kraakbeen ontstaat oedeem en later een leucocytaire infiltraat. De histologische afwijkingen gaan langzamer terug dan de klinische en zijn pas na 3 weken verdwenen.

Behalve aan kraakbeen zijn na toediening van papaïne afwijkingen gevonden aan niertubuli (Spicer en Bryant 1958) en aan de aorta, dit laatste alleen bij oudere dieren (Tsaltas 1962), voornamelijk in de vorm van focale veranderingen met toename van polysacchariden, het voorkomen van veel fibroblasten, en zelfs chondrocyten met kraakbeen en botvorming. Het is niet duidelijk hoe deze bevindingen geïnterpreteerd moeten worden.

Het overigens vrijwel selectief effect van papaïne op kraakbeen kan samenhangen met de uitgebreide complexvorming van glycosaminoglycanen met eiwitten in dit weefsel (Muir 1964), maar is niet volledig verklaard. Een met die van



papaïne vergelijkbare werking is gezien van andere plantaardige proteasen als bromeline en ook van plasmine (Lack e.a. 1961).

Verrassend was dat vitamine A in vitro en in vivo een soortgelijk effect op kraakbeen heeft. Dingle, Fell en medewerkers konden in een reeks fraaie experimenten aantonen dat vitamine A in grote hoeveelheid een instabiliserende invloed heeft op membranen van cellen en intracellulaire structuren, met name lysosomen. Een verhoogde doorlaatbaarheid is hiervan het gevolg. Zij maakten waarschijnlijk dat proteolytische lysosomale enzymen uit chondrocyten, of uit cellen die zich dichtbij het kraakbeen bevinden, bij hypervitaminosis A veranderingen in dit weefsel veroorzaken (Dingle 1962).

Dit kon ook worden aangetoond bij synoviale cellen, granulocyten en lymfocyten (Weissmann en Spilberg 1968).

Corticosteroiden verhinderen het vitamine A-effect door een membraan-stabiliserende invloed. Een soortgelijke werking is bekend van chloroquine en antihistaminica (Weissmann 1964) en mogelijk ook van salicylaten (Millen en Smith 1966).

Labiliteit van lysosoom-membranen kon nog onder andere experimentele omstandigheden worden veroorzaakt. In culturen van foetaal kraakbeen zagen Fell e.a. (1966) en Dingle e.a. (1967) verlies van glycosaminoglycanen uit de matrix, door uittreden van lysosomale enzymen onder invloed van antisera (anti-Forssmann sera, sera gericht tegen membraan-antigenen), in aanwezigheid van complement, zonder dat dit was toe te schrijven aan cytolysis. Corticosteroiden hadden ook hier een protegerend effect. Hoe dit tot stand komt is niet bekend. Men postuleert dat invloeden met een membraan-instabiliserend effect, zoals vitamine A of adsorptie van antilichaam-complement complexen, zodanige veranderingen van de celmembraan tot gevolg hebben, dat fusie optreedt met oppervlakkig gelegen primaire lysosomen, waaruit enzymen in de intercellulaire ruimte uittreden (Dingle e.a. 1967). Deze veronderstelling is echter nog geheel speculatief.

Deze op zichzelf boeiende waarnemingen tonen overeenkomst met een aantal kenmerken van polychondritis recidivans. Dit geldt voor de localisatie van de afwijkingen, voor de histologische bijzonderheden en voor het effect van de therapie. Aanwijzingen voor het voorkomen van circulerende proteasen zijn bij polychondritis nooit gevonden (Schubert en Hamerman 1968).

Indien lysosomale enzymen uit chondrocyten of uit cellen in de onmiddellijke omgeving van kraakbeen een rol spelen, zou het mogelijk kunnen zijn, deze histochemisch in de verse laesies aan te tonen. Waarnemingen hierover zijn ons niet bekend. De mogelijkheid lijkt niettemin reëel, dat het experimentele model een illustratie is van het pathogenetische mechanisme, dat kraakbeendes-structie bij verschillende klinische toestanden veroorzaakt. Het zou beschouwd kunnen worden als de „final common pathway” (Weissmann 1966), waarlangs laesies bij diverse vormen van arthritis, mogelijk ook bij bindweefselziekten in het algemeen en eveneens bij polychondritis tot stand komen, onafhankelijk van de etiologie. De overeenkomst in biochemische samenstelling en eigenschappen tussen de bij polychondritis recidivans aangedane weefsels, past goed in deze verklaring.

## POLYCHONDritis RECIDIVANS EEN AUTO-IMMUUNZIEKTE?

Zoals bij zoveel aandoeningen met een onduidelijke genese in de laatste decennia het geval was, heeft men ook getracht polychondritis recidivans te verklaren als een auto-immuunziekte en deze etiologie is na 1960 herhaaldelijk naar voren gebracht. De argumenten hiervoor waren echter niet altijd overtuigend. Wij zullen hetgeen hierover momenteel objectief kan worden vastgesteld nog eens samenvatten.

Naar de huidige inzichten is de meest logische indeling van auto-immuunziekten die, welke onderscheid maakt tussen een verworven en een idiopathische groep (Anderson e.a. 1967). Deze laatste wordt dan weer verdeeld in orgaanspecifieke auto-immuunziekten en collageenziekten, wellicht beter bindweefselziekten genoemd, waartoe men rekent reumatoïde arthritis, lupus erythematosus disseminatus en het syndroom van Sjögren. Met meer reserve worden hierbij ook wel ondergebracht sclerodermie, dermatomyositis en de groep van de polyarteriïden, waarvan de auto-immuunogenese omstreden is.

Een aantal kenmerken worden als karakteristiek voor de idiopathische auto-immuunziekten beschouwd, hoewel zij niet alle bij ieder van deze duidelijk aanwezig hoeven te zijn. In willekeurige volgorde kunnen genoemd worden:

1. overwegen van het vrouwelijk geslacht.
2. toename van frequentie op oudere leeftijd.
3. verhoging van de immuunglobulinespiegels in het serum.
4. voorkomen van circulerende auto-antistoffen.
5. voorkomen van lymfocyttaire en plasmacellulaire infiltraten in de aangedane weefsels.
6. overlap met andere auto-immuunziekten van zowel klinische beelden als serologische bevindingen.
7. familiale predispositie.
8. goede reactie op corticosteroïden of andere vormen van immunosuppressieve therapie.

Aan deze criteria lijkt bij polychondritis recidivans slechts zeer ten dele voldaan te worden. De beoordeling hiervan wordt ongetwijfeld bemoeilijkt door het geringe aantal gevallen en door het feit dat bij de grote meerderheid van de beschreven patiënten gericht onderzoek naar deze aspecten niet werd verricht. Met betrekking tot bovengenoemde kenmerken kan het volgende worden gezegd.

- ad* 1. Er zijn geen opvallende bijzonderheden wat betreft leeftijd of geslacht.  
*en* 2.
- ad* 3. De immuunglobulinespiegels zijn waarschijnlijk vaak verhoogd. Bij 8 van onze 10 patiënten was de IgA-verhoging zeer opvallend.
- ad* 4. Er zijn geen aanwijzingen dat auto-antistoffen frequent voorkomen. Onze eigen bevindingen worden nog eens geresumeerd in tabel 26. De zwak positieve reacties zijn volledigheidshalve vermeld. Het is zeer de vraag of hieraan enige waarde mag worden toegekend.

TABEL 26. *Auto-antistoffen bij 10 patiënten met chronische of gelimiteerde vorm van polychondritis recidivans.*

	ANF	ACT kernen	ACT leucoc.	ACT thromboc.	PHR thyreoid extract.	schildk. colloid a.st.	schildk. cytopl. a.st.	pariëtaal cel a.st.	skelet spier a.st.
positief	2	4	1	1	1	1	—	—	—
zwak pos.	2	4	2	2	—	—	—	—	—

Circulerende antistoffen gericht tegen kraakbeen konden door ons niet worden aangetoond.

- ad 5.* Een microscopisch beeld met lymfocyten en plasmacellen ter plaatse van de kraakbeenafwijkingen wordt vaak gezien. Gezien het veelvuldig voorkomen van mononucleaire cellen bij langer bestaande ontstekingsprocessen in het algemeen, moet dit histologische criterium overigens met reserve gehanteerd worden. Toename van plasmacellulaire elementen in het beenmerg is een frequente bevinding.
- ad 6.* Overlap met aandoeningen, waarvan het auto-immuunkarakter vaststaat is zeker niet opvallend, zelfs wanneer de niet bewezen gevallen van reumatoïde artritis en Hashimoto thyreoïditis hierbij worden inbegrepen (tabel 27). Ten dele kwamen deze auto-immuunziekten nog bij dezelfde patiënten voor, zodat het samengaan met chronische of gelimiteerde vormen van polychondritis recidivans slechts in 8 gevallen gezien werd. Ook hier moet de restrictie gemaakt worden dat bij veel patiënten van gericht onderzoek naar dergelijke aspecten geen sprake is geweest.

TABEL 27. *Gelijktijdig met polychondritis recidivans voorkomende aandoeningen met auto-immuunogenese bij 8 patiënten.*

Reumatoïde artritis	6
Lupus erythematosus disseminatus	1
M. Sjögren	3
Hashimoto thyreoïditis	2, waarvan 1 niet zeker.
Pernicieuse anemie	1

- ad 7.* Van een familiale predispositie is nooit iets gebleken. Er is geen onderzoek bekend naar het voorkomen van auto-immuunziekten bij familieleden van patiënten met polychondritis recidivans.
- ad 8.* Toediening van corticosteroïden is de enige therapie, waarvan regelmatig een verbetering van symptomen wordt gezien. Het effect is waarschijnlijk ook meer dan alleen symptomatisch.

Aan deze opsomming kan nog worden toegevoegd dat de voorafgaande (lucht-weg) infecties met eventueel afbraak of veranderingen van het kraakbeen en de mogelijke relatie met overgevoelighedsreacties (exacerbaties na penicilline-allergie, bloedtransfusies, vaccinaties) ook op een immunologische genese zouden kunnen wijzen.

Hoewel er dus wel enkele argumenten voor het bestaan van een auto-immuun proces zijn aan te voeren, moet de conclusie toch luiden dat de gegevens op dit moment onvoldoende zijn om deze etiologie als waarschijnlijk te accepteren. Anderzijds kan hieraan onmiddellijk worden toegevoegd dat er nauwelijks alternatieve mogelijkheden zijn.

Noch voor een „inborn error of metabolisme”, noch voor een exogeen schadelijk agens bestaat ook maar de geringste aanwijzing.

Het bestaan van een auto-immuungenese is ook zeker nog niet uitputtend onderzocht. Met name verdient de mogelijkheid van een cel-gebonden immunologische reactie van het uitgestelde type nader onderzocht te worden. Recent ontwikkelde technieken als in vitro transformatie van lymfocyten of specifieke inhibitie van celmigratie onder invloed van antigenen, kunnen hiertoe bruikbaar zijn.

Voorwaarden voor het onderzoek, naar welke etiologie dan ook, zijn vroegtijdige herkenning, ook van de minder ernstige vormen van de ziekte en voorts concentratie van dit onderzoek en van patiënten. Alleen op die manier zal adequate bestudering mogelijk zijn, voorafgaande aan enigerlei vorm van therapie.



## SAMENVATTING

Polychondritis recidivans is een zeldzame aandoening, waarbij ontsteking en eventuele destructie van kraakbeen centraal staan. Door de zeer kenmerkende en zelfs soms bizarre symptomatologie wordt deze zeldzaamheid nog geaccentueerd. Toch blijkt dat ook een opvallend ziektebeeld vaker herkend wordt, naarmate meer beschrijvingen en gegevens in de literatuur verschijnen. De kwalificatie „zeldzaam” is dan ook enigszins afgezwakt, nadat sinds 1964 het aantal gepubliceerde waarnemingen meer dan verdubbelde. Dit bedraagt nu 97, terwijl van tenminste 20 andere patiënten het bestaan bekend is.

In hoofdstuk I wordt een kort historisch overzicht gegeven. Hoewel aan het eind van de vorige eeuw talrijke publikaties verschenen over kraakbeenaandoeningen, vindt men hierbij geen beschrijvingen van een ziektebeeld als dat van polychondritis recidivans. Jaksch Wartenhorst is in 1921 de eerste geweest, die dit als een nieuwe nosologische eenheid heeft herkend. In de daarop volgende 20 jaar werden slechts vier soortgelijke gevallen beschreven, min of meer als curiositeiten en zonder dat men zich hun samenhang bewust was. De ziektegeschiedenissen van deze vijf patiënten geven, achteraf gezien, een nagenoeg volledig beeld van de manifestaties en complicaties van de ziekte, met name ook wat betreft niet-kraakbenige localisaties. Naast gegeneraliseerde kraakbeenafwijkingen met fatale complicaties in de luchtwegen, werden ook aandoeningen gevonden van oog, binnenoor en vestibulair orgaan, myocard en hartkleppen.

Pearson e.a. (1960) en Kaye en Sones (1964) brachten enige coördinatie in de gegevens. Deze publikaties droegen er veel toe bij, dat polychondritis recidivans in toenemende mate werd herkend. Geleidelijk tekende zich het beeld af van een polymorfe ziekte, met verschillende verloopsvormen, zowel wat betreft de ernst en progressie van de verschijnselen, als ook in hun localisatie en in de aandoening van uiteenlopende organen.

Over de etiologie werd intussen weinig bekend. De incidentele waarnemingen gaven ook nauwelijks aanleiding noch gelegenheid tot nader onderzoek.

De ziekte kreeg in de loop der tijd veel verschillende namen. Geen enkele hiervan voldoet, door het ontbreken van inzicht in de etiologie en door de veelsoortige symptomatologie, die niet in een korte benaming is samen te vatten. Pearson stelde in 1960 de naam „relapsing polychondritis” voor, waarvan hij zich de onvolledigheid wel bewust was, maar die toch in de Angelsaksische literatuur vrij algemeen ingang heeft gevonden. Het in Franse publikaties veel gebruikte „polychondrite chronique atrophiante” is evenmin exact. In dit proefschrift is de voorkeur gegeven aan de meest gebruikte term, polychondritis recidivans.

Hoofdstuk II bevat de ziektegeschiedenissen van een vijftal patiënten. Deze tonen aanzienlijke verschillen in ernst van het ziekteverloop en localisatie van de verschijnselen. De obductiebevindingen bij één van hen worden uitvoerig beschreven.

In hoofdstuk III wordt, aan de hand van de literatuur en eigen observatie, het ziektebeeld aan een gedetailleerde beschouwing onderworpen.

Van de 97, tot medio 1969 beschreven patiënten, werden een aantal op grond van onvolledige gegevens uitgesloten. Een andere categorie met een bijzonder, passagère verloop, wordt afzonderlijk besproken in hoofdstuk IV. Een groep van 71 patiënten vormt zo de basis van deze analyse. Een overzicht van de symptomatologie en het ziekteverloop bij deze patiënten wordt in tabelvorm gegeven (tabel 7).

Het is opvallend dat in een deel van de gevallen de eerste symptomen zich manifesteren na een luchtweginfectie of influenza-achtige verschijnselen. Vaak treden prodromi op in de vorm van arthralgieën of myalgieën, moeheid, anorexie en subfebrile temperatuur.

Wat betreft het begin en het verdere verloop van de ziekte kan men schematisch drie mogelijkheden onderscheiden: een acuut en heftig begin met snel progressief verloop, een subacuut begin met, soms tamelijk langdurige, remissies en exacerbaties en tenslotte een monosymptomatisch begin met lange klachten-vrije perioden. Overgang in een acuut ziektebeeld is steeds mogelijk. Een meer subacuut begin werd het vaakst gezien.

Het eerste, als zodanig duidelijk herkenbare ziekteverschijnsel is in 32% van de gevallen ontsteking van één of beide oorschelpen, gevolgd door gewrichten (27%) en het neuskraakbeen (19%). Aandoening van de oorschelpen vormt, met die van het neuskraakbeen, het meest frequent voorkomende symptoom (90%). Door de karakteristieke misvormingen die hier kunnen optreden, zijn dit ook de meest spectaculaire en bekendste verschijnselen.

Slechthorendheid kan niet altijd worden toegeschreven aan afsluiting van de uitwendige gehoorgang of van de tuba Eustachii, maar berust vaak op perceptieverlies. Dit ontstaat nogal eens acuut met heftige draaiduizelingen. Men neemt aan dat de laesie zich in het binnenoor bevindt. Het anatomisch substraat is niet bekend. Bij één van onze patiënten, de enige die ooit uitvoeriger in deze richting is onderzocht, werden uitsluitend argumenten voor een retro-cochleair gelegen afwijking gevonden.

Aandoening van ribkraakbeen is vaak multipel. In enkele gevallen leidde dit tot verdwijnen van alle kraakbenige verbindingen tussen ribben en sternum. Dit kan bijdragen aan eventuele ademhalingsmoeilijkheden.

Een respiratoire insufficiëntie door collaps van de wand van larynx, trachea en kraakbeen bevattende bronchi, vormt een levensbedreigende complicatie. Vernauwing door ontstekingsverschijnselen en oedeem kan dit nog verergeren. Aandoening van de luchtwegen werd in 65% van de gevallen gezien. Bij 13 van de 19 overleden patiënten was deze de oorzaak van de dood door insufficiënte respiratie.

De symptomatologie is van geval tot geval verschillend, afhankelijk van de localisatie en bestaat uit stemveranderingen, slikklachten, in- of expiratoire stridor, prikkelhoest en recidiverende infecties. Bij aandoening van de lagere



luchtwegen kunnen de verschijnselen lijken op die van chronische astmatische bronchitis. De vernauwing van de grotere luchtwegen kan door middel van endoscopisch en röntgenologisch onderzoek worden aangetoond. Het is van belang te benadrukken dat ook in normale luchtwegen beduidende kaliberwisselingen kunnen voorkomen in de verschillende fasen van de ademhaling. Na een directe laryngoscopie of een bronchoscopie werd nogal eens een acute veregering van de dyspnoe gezien, die dwong tot intubatie of tracheostomie. Tracheostomie moest bij 19 patiënten verricht worden en slechts 5 maal kan het stoma later weer worden gesloten. Een gunstig effect werd niet alleen gezien bij hoog gelocaliseerde obstructies, maar ook bij vernauwing van de lagere luchtwegen, waarbij een betere afvoer van bronchussecret van groot belang kan zijn.

Arthritisverschijnselen kwamen bij 57 van de 71 patiënten voor. Vaak zijn deze gewrichtsontstekingen van matige intensiteit en vluchtig. Röntgenologisch zijn de veranderingen meestal gering en bestaan dan voornamelijk uit versmalling van de gewrichtsspleten. Soms is er echter ook destructie van het aangrenzende bot.

De differentiatie van reumatoïde arthritis is doorgaans niet moeilijk, maar in enkele gevallen was dit op klinische gronden niet goed mogelijk. Bij 6 patiënten was de diagnose reumatoïde arthritis gesteld, vóór polychondritisverschijnselen optraden. Het samengaan van beide aandoeningen was bij enkele van hen zeer waarschijnlijk. Enige van de belangrijkste klinische verschilpunten tussen beide ziekten zijn de tendens tot asymmetrie van de arthritisverschijnselen bij polychondritis recidivans, het reeds genoemde veelal vluchtige karakter van deze verschijnselen, de soms opvallend geringe klachten bij klinisch duidelijke arthritis, de geringe röntgenologische afwijkingen en het ontbreken van de reumafactor in het serum. Naar onze mening dient polychondritis recidivans opgenomen te worden bij de „exclusions”, zoals deze geformuleerd zijn in de A.R.A.-criteria voor de diagnose reumatoïde arthritis.

Aandoening van kraakbenige delen van de wervelkolom is een reële mogelijkheid, maar kon slechts zelden overtuigend worden aangetoond.

Van de niet kraakbenige localisaties komen oogafwijkingen het veelvuldigst voor. Een groot aantal verschillende aandoeningen kan hierbij optreden, waarvan episcleritis en scleritis het meest frequent zijn (samen 37%).

Een zeer opvallend fenomeen is de passagère exophthalmus die enkele malen werd gezien (4 patiënten).

Het is vooral de laatste jaren duidelijk geworden dat cardio-vasculaire afwijkingen een onderdeel van de polychondritis symptomatologie kunnen vormen. In de tot nu toe beschreven gevallen waren dit vooral insufficiënte aortakleppen, door dilatatie van de anulus aortae bij intacte kleppen en aneurysmatische verwijding van de aorta ascendens. Aneurysmata van andere grote arterieën komen eveneens voor. Ook zijn verschijnselen van myocarditis beschreven. Wij zagen eenmaal een pericarditis.

Over het voorkomen van afwijkingen aan andere organen is weinig met zekerheid bekend. Lever-, nier- en huidaandoeningen zijn wel in samenhang met polychondritis recidivans genoemd, maar de gegevens hierover zijn weinig gedetailleerd en deze relaties staan zeker niet vast.

Voor polychondritis recidivans kenmerkende afwijkingen bij laboratorium-

onderzoek zijn niet bekend. De bezinkingssnelheid is vaak opvallend hoog, een verhoging van het alfa-2 en vooral van het gamma-globulinegehalte van het serum is niet ongewoon. Opmerkelijk was het bestaan van een verhoogde IgA spiegel bij vier van onze vijf patiënten tijdens de acute fase van hun ziekte. Bence Jones proteïnurie werd tweemaal waargenomen. Antistoffen tegen kernsubstanties of andere auto-antilichamen werden zelden gevonden.

Tijdens de aanwezigheid van acute ontstekingsverschijnselen aan het kraakbeen kan men een verhoging van de glycosaminoglycanuitscheiding in de urine vaststellen. Dit ging bij enkele van onze patiënten samen met een toename van de hydroxyprolinurie.

Therapeutisch is vrijwel alleen van corticosteroïden een gunstig effect gezien. Dit is ten dele symptomatisch, maar omdat ook de chondolyse geremd wordt lijken deze stoffen de prognose zeker te beïnvloeden. Enkele bijzonderheden over het hanteren van deze therapie worden meegedeeld.

Hoofdstuk IV bevat een beschrijving van wat wij genoemd hebben gelimiteerde vormen van polychondritis recidivans. In de literatuur zijn een aantal patiënten beschreven, bij wie klinische polychondritis symptomen met of zonder oog-aandoeningen enkele malen recidiveerden, maar na een periode van een of twee jaar weer voorgoed verdwenen. De verschijnselen waren doorgaans van matige intensiteit en er ontstonden geen deformaties. In biopsieën zag men voornamelijk perichondritis met weinig kraakbeenveranderingen. Bij overlijden, na kortere of langere tijd en tengevolge van aandoeningen van geheel andere aard en genese, werden bij obductie aan het kraakbeen ook microscopisch weinig of geen afwijkingen gevonden.

Wij zagen vijf patiënten met een soortgelijk ziekteverloop. Hun ziektegeschiedenissen worden besproken. Drie van hen zijn later overleden, twee pas na jaren, één binnen een jaar na het passagère optreden van acute en recidiverende ontstekingsverschijnselen aan een oorschelp, de neusrug, enkele gewrichten en een recidiverende episcleritis. Na een klachtenvrije periode van maanden ontstonden verschijnselen van een snel progressief verlopende necrotiserende polyangiitis, aan de gevolgen waarvan hij overleed. Bij geen van deze patiënten werden bij obductie nog duidelijke kraakbeenafwijkingen gevonden, ofschoon bij biopten, die tijdens de acute fase genomen waren, wel aantasting van het subperichondrale kraakbeen was gezien.

Hoge serum IgA spiegels in vier gevallen en eenmaal een Bence Jones proteïnurie waren de meest opvallende bijzonderheden bij het laboratoriumonderzoek. Het staat niet vast dat deze ziektebeelden identiek zijn met de „klassieke” vorm van polychondritis recidivans, door het ontbreken van specifieke diagnostische mogelijkheden. Nu zijn slechts indirecte argumenten aan te voeren. De combinatie van recidiverende perichondritis op verschillende plaatsen, met of zonder aantasting van het kraakbeen, oog-aandoeningen en hypergammaglobulinemie is tenminste zeer ongewoon en niet bij een andere nosologische eenheid onder te brengen. Het klinische en pathologisch-anatomische beeld sluit bovendien geheel aan bij dat van vroege, monosymptomatische vormen van polychondritis recidivans.

In hoofdstuk V wordt de pathologische anatomie besproken. Uit de beschrijvingen in de literatuur en uit eigen ervaring bleek duidelijk, dat de vroegste afwijkingen, die men licht-microscopisch in kraakbeenbiopsieën kan waarnemen, vrijwel uitsluitend in het perichondrium gelocaliseerd kunnen zijn. In latere fasen vindt men zowel perichondritis als kraakbeenveranderingen bestaande uit degeneratie van chondrocyten, verlies van de normale basofilie en metachromatische kleurbaarheid van de matrix, en infiltratie met voornamelijk mononucleaire cellen. Tenslotte wordt het kraakbeen vervangen door bindweefsel.

Een korte bespreking wordt gewijd aan de pathologisch-anatomische veranderingen van hartkleppen, de wand van grote vaten, en mogelijke afwijkingen aan kleine vaten, gehoororgaan en ogen, waarover slechts schaarse gegevens bekend zijn. Tenslotte worden de histologische verschillen met chondrodermatitis nodularis chronica heliciis weergegeven.

Hoofdstuk VI bevat een overzicht over hetgeen bekend is van de uitscheiding van glycosaminoglycanen in de urine bij verschillende ziekte toestanden. Voorts de beschrijving van de door ons gebruikte bepalingsmethode en de resultaten van de glycosaminoglycanurie-bepalingen bij een aantal patiënten met polychondritis recidivans. Uit de literatuur blijkt dat, behalve bij de erfelijke mucopolysaccharidosen, een pathologische glycosaminoglycanurie bij geen enkele aandoening, ook niet bij de zogenaamde verworven bindweefselziekten, een constante bevinding is. Polychondritis recidivans maakt hierop geen uitzondering.

Wij maakten gebruik van de methode volgens Di Ferrante (1967). Ter vaststelling van de normaalwaarden werd bij 12 mannelijke en 8 vrouwelijke normale controlepersonen de glycosaminoglycanuitscheiding per etmaal bepaald. Voor de mannen bedroeg dit  $5,00 \pm 3,70$  mg, voor de vrouwen  $3,33 \pm 2,58$  mg per 24 uur en gemiddeld  $4,33 \pm 3,61$  mg. Het geslachtsverschil was statistisch significant, maar kon worden toegeschreven aan de lichaamsbouw. De uitscheiding per gram creatinine of per  $m^2$  lichaamsoppervlak verschilde voor beide groepen niet significant. Slechts bij twee patiënten werd een duidelijk verhoogde uitscheiding van maximaal 16.9 mg per 24 uur (13,5 mg per gr creatinine) tijdens exacerbaties van de ziekte gevonden.

Een toename van hydroxyproline in de urine van enkele patiënten met actieve verschijnselen, deed de vraag rijzen of de glycosaminoglycanurie en de hydroxyprolinurie met elkaar in verband staan. Mededelingen in de literatuur, voornamelijk betreffende in vitro experimenten, lijken zulks te bevestigen. Om dit verder na te gaan hebben wij, na intraveneuse toediening van ruwe papaïne aan jonge konijnen, de toename van glycosaminoglycanen en hydroxyproline in de urine bepaald. Hierbij bleek wel een duidelijke toename van glycosaminoglycanurie te ontstaan, maar de uitscheiding van hydroxyproline was wisselend en nam niet significant toe.

Deze proeven verlenen dus geen steun aan de veronderstelling dat een causaal verband bestaat tussen een toegenomen excretie van beide stoffen bij polychondritis recidivans. De betekenis van de hydroxyprolinurie is intussen niet verklaard.

In hoofdstuk VII wordt een overzicht gegeven van onze pogingen om antistoffen tegen kraakbeen aan te tonen in sera van patiënten. Intact kraakbeen is nauwelijks of niet antigeen. Het is een bekend feit dat homoloog kraakbeen met succes getransplanteerd kan worden. Speciale eigenschappen van dit weefsel, zoals het ontbreken van vascularisatie en de onbereikbaarheid voor cellen van de gastheer, spelen hierbij waarschijnlijk een beslissende rol.

Kraakbeen-extracten en met name eiwit-polysaccharidecomplexen uit de matrix zijn wel antigeen. Over de antigene eigenschappen van deze extracten is recent meer bekend geworden. Het is aangetoond dat zich hierin tenminste twee, mogelijk meer, soortspecifieke en niet-soortspecifieke antigene determinanten bevinden. Deze zijn in het intacte weefsel aantoonbaar met behulp van antisera, vooral na voorbehandeling van het weefsel met het polysacchariden-depolymeriserende enzym hyaluronidase. Ook staat vast dat verschillende soorten van menselijk kraakbeen immunologisch identiek zijn en dat antigene verwantschap bestaat met extracten uit peesweefsel, glasvocht en tussenwervelschijven.

Auto-antistoffen tegen kraakbeen zijn bij de mens nooit met zekerheid aangetoond. Recente mededelingen hierover zijn niet overtuigend, door de aanwezigheid van positieve controles bij de toegepaste directe immunofluorescentietechniek.

Wij maakten bij het onderzoek van onze patiëntensera gebruik van de passieve hemagglutinatireactie, waarbij getanneerde erythrocyten gecoat werden met kraakbeen-extract en van een immunofluorescentietechniek, waarbij als substraat ribkraakbeen-coupees van jonge individuen werden gebruikt. Alle tests vonden plaats met en zonder voorbehandeling van het substraat met hyaluronidase. De bruikbaarheid van deze technieken werd nagegaan met behulp van anti-kraakbeensera, verkregen door immunisatie van konijnen met fracties van kraakbeen-extracten volgens Rosenberg e.a. (1967).

Alle patiëntensera, 25 in getal, uit perioden met en zonder klinische verschijnselen, waren zonder de geringste twijfel negatief. Bovendien werd tweemaal gezocht naar de aanwezigheid van immuunglobulinen, complement en fibrinogeen in kraakbeen van patiënten, verkregen bij obductie of proefexcisie. Deze konden met de gebruikte techniek en antisera niet worden aangetoond.

Hoofdstuk VIII geeft een beschouwing over etiologie en pathogenese. Het experimentele model van de „flop-eared rabbits” van Thomas (1956) heeft niet essentieel bijgedragen tot het inzicht in de etiologie. Wel heeft men, voortbouwend op dit thema, een pathogenetisch mechanisme onderkend, dat een rol zou kunnen spelen bij iedere vorm van kraakbeenafbraak in het lichaam. Experimenteel is het mogelijk onder verschillende omstandigheden het vrijkomen van proteolytische lysosomale enzymen, die ontleding van de kraakbeenmatrix veroorzaken, vast te stellen. Hoe deze verandering in de stabiliteit van lysosomen tot stand komt is niet bekend, noch is enige directe relatie tussen deze waarnemingen en het gebeuren bij polychondritis recidivans aangetoond. De veronderstelling dat polychondritis recidivans een auto-immuunziekte is heeft in de laatste jaren opgang gemaakt. Naar onze mening zijn hiervoor slechts weinig steekhoudende argumenten aan te voeren, zij het ook dat er in het geheel geen aanwijzingen zijn voor een andere etiologie.

## SUMMARY

Relapsing polychondritis is a rare disease, in which inflammation and often destruction of cartilage are central features, which give rise to a characteristic and sometimes even bizarre symptomatology, accentuating its rarity. Nevertheless as more descriptions and data appear in the literature, even a disease with such unusual symptoms is being recognised more often. Since 1964 the number of reported cases has doubled and the qualification 'extremely rare' is no longer relevant. By now 97 patients have been described, the existence of at least 20 others being known. The first Dutch cases were reported in 1966.

In chapter I a short historical survey is given. Although there were many publications about affections of various cartilaginous parts of the body at the end of the nineteenth century, one looks in vain for a description of a generalised cartilage disease. Jaksch Wartenhorst (1921) was the first to recognise this as a new nosological entity. In the following 20 years only four new cases were described, more or less as curiosities, and their interrelationship was not realised. The case reports of these five patients gave a nearly complete description of the symptoms and complications of the disease, notably those regarding its non-cartilaginous manifestations. In addition to generalised cartilage affection with fatal airway complications, eye, inner ear, myocardial and cardiac valve abnormalities were found.

Pearson a.o. (1960) and Kaye and Sones (1964) coordinated these facts and their publications contributed a great deal to a more widespread and frequent recognition of the disease. It became apparent that its features were polymorphous, with a great diversity of symptoms and courses, in respect of the seriousness and progression of the manifestations, as well as in their localisation and the variety of organs affected.

Less was discovered about the etiology and the fact that most cases were isolated observations probably did not stimulate investigations.

Many names were given to the disease. None of these is entirely satisfactory, as knowledge about the etiology is lacking and symptoms are manifold and not easily summarized. Pearson in 1960 proposed 'relapsing polychondritis' realising the incompleteness of this term, which nevertheless was generally accepted in Anglo-Saxon literature. 'Polychondrite chronique atrophiante', a name which is frequently used in French publications, is equally inexact. In this thesis the most generally used term 'relapsing polychondritis', or 'polychondritis recidivans' is preferred.

Chapter II contains the case reports of five patients. These show considerable

differences in the course of their disease and the localisation of the symptoms. Post-mortem examination data of one of these patients are described in detail.

In Chapter III a detailed description of the disease is given from the literature and our own observations. For some of the 97 patients, published data were incomplete and had to be excluded from this survey. Another category, which shows a special transient course, is discussed separately in Chapter IV.

Thus a group of 71 patients forms the basis of this analysis. Their symptoms are summarized in table 7. It was a striking phenomenon that in part of the cases the first manifestations were seen after an upper airway infection or influenza-like symptoms. Arthralgia, myalgia, fatigue, anorexia and subfebrile temperature as prodromal features are frequently encountered.

With regard to the start and the further course of relapsing polychondritis, three types can be schematically distinguished: the onset can be acute with violent inflammatory symptoms and rapid progression; it may be subacute with, sometimes long-continued, remissions and exacerbations; and finally, the start of the disease can be monosymptomatic, with long symptomless periods and a smouldering course over many years. A change to a more acute illness is always possible. The subacute onset was most frequently seen.

In 32% of all cases, the first clearly recognisable symptom was inflammation of one or both auricles. Joint (27%) and nose (19%) cartilage involvement were also frequent presenting symptoms. Inflammation of ear and nose cartilage was encountered in 90% of all cases. The sometimes resulting soft, flabby earlobes and saddlenose are the most spectacular and best-known features of the disease.

Impairment of hearing cannot always be attributed to closure of the external auditory meatus or the cartilaginous part of the tuba Eustachii, but frequently turns out to be due to inner ear affection. In a number of cases this perception deafness sets in acutely and is accompanied by violent vertiginous attacks. The exact nature of the lesion is unknown. Investigations in one of our patients with an acute unilateral perception type of hearing loss, indicated retrocochlear damage.

Chondritis of costal cartilages frequently affects several ribs. In some cases this resulted in loosening of the sterno-costal junctions, contributing to respiratory failure.

Respiratory insufficiency following softening and collapse of tracheal and bronchial cartilages can be a life-threatening complication. Narrowing as a result of inflammatory edema and thickening of the mucosa can be contributing factors. In 9 patients only laryngeal cartilages were affected. Respiratory symptoms were encountered in 65% of all cases. In 12 out of 19 cases with fatal outcome, death was due to respiratory insufficiency.

Symptoms of airway affection are variable, depending on localisation. Hoarseness, cough, stridor and repeated infections are frequent complaints. Lower respiratory tract affection produces symptoms resembling those of chronic asthmatic bronchitis. Narrowing of the upper airway can be demonstrated by roentgenologic and endoscopic investigation. It should be borne in mind however, that even in the anatomically normal airways considerable variation in tracheal diameter can occur during respiration.



Laryngoscopic and bronchoscopic examination may cause acute exacerbation of dyspnoea, necessitating emergency intubation or tracheostomy. Tracheostomy was done in 19 patients and in 14 of these the stoma had to be permanent. Relief of symptoms was achieved, not only in cases with obstructions in the upper airway, but also in lower airway affections, as a result of better drainage of bronchial secretions.

Arthritis was seen in 57 of the 71 patients. Most commonly the signs of articular inflammation were relatively mild and transient. Large and small joints were equally affected. On roentgenograms changes were absent or insignificant and mainly consisted of a slight diminution of joint spaces. However, abnormalities of the adjacent bone and even joint destruction have been described.

Rheumatoid arthritis is usually easily distinguished on clinical evidence, but in some cases this may be impossible. In 6 patients this diagnosis was made before other manifestations suggested relapsing polychondritis. The occurrence of both diseases at once was suggestive in some of them. Some of the most striking differences between rheumatoid arthritis and arthritic symptoms of relapsing polychondritis are a tendency to asymmetry in the latter, the often transient character of the inflammatory symptoms, which give rise to conspicuously mild complaints as compared with the clinical manifestations, the roentgenological findings and the negative rheumatoid factor. In our opinion relapsing polychondritis should be added to the 'exclusions', as laid down in the A.R.A.-criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis.

Affection of cartilaginous parts of the spine is a real possibility, but could only be demonstrated in a few cases.

Of the tissues other than cartilage, which can also be affected in relapsing polychondritis, the eye is frequently involved. Episcleritis and scleritis are most commonly seen (37% of all cases). A striking phenomenon is the transient exophthalmus that occurred in four patients.

Recently the occurrence of cardio-vascular abnormalities has been amply confirmed. Aortic insufficiency as a result of aortic-ring dilatation with normal valve cusps and aneurysmal dilatation of the ascending aorta have been described. Aneurysms also occur in other arteries. Signs of myocarditis have been reported, but the lesions were seldom definitely proved. We observed pericarditis in one case.

Liver, kidney and skin abnormalities have been described in connection with relapsing polychondritis, but there is no evidence of their causal relationship. There are no reports of pathognomonic findings in clinical laboratory investigation. A marked increase of the erythrocyte sedimentation rate is frequently seen. High serum alpha-2 and especially gamma globuline levels are not uncommon. A striking observation was the occurrence of a high serum IgA in several of our patients during the acute stage of their illness. Transient Bence Jones proteinuria was observed in two cases. Antinuclear antibodies and other auto-antibodies were seldom encountered.

An increased urinary glycosaminoglycan excretion can be found in the presence of acute cartilage affection. We observed a simultaneously occurring abnormal hydroxyprolinuria in some patients.

Of all proposed modes of therapy, only the effectiveness of corticosteroids has been sufficiently documented. Although the effect is symptomatic the prognosis



may be influenced because chondrolysis is diminished. Some details of the application of this therapy are given.

Chapter IV contains a description of what we have called limited forms of relapsing polychondritis. In the literature a number of patients have been described who showed recurrent clinical symptoms of polychondritis, with or without eye involvement, which disappeared completely after a period of one or two years. The symptoms were usually of moderate intensity and there were no deformations. Biopsy chiefly demonstrated perichondritis with only slight cartilage affection. Some of these patients sooner or later died of unrelated causes; post mortem examination showed no cartilage abnormalities.

We observed five patients with a similar course. Their case histories are discussed. Three of them later died, two only after some years, one within a year of the transient occurrence of acute and recurrent inflammatory symptoms of the auricles, the bridge of the nose, some of the joints and a recurrent episcleritis. After a symptomless period of a few months, a rapidly progressive necrotising angiitis developed which caused the patient's death. In none of these three patients post mortem examination revealed cartilage abnormalities, although affection of subperichondrally localised cartilage was noted in biopsies, taken in the acute phase of the illness.

High serum IgA levels in four cases and Bence-Jones proteinuria in one case were the most striking laboratory findings.

In the absence of unequivocally diagnostic features it is impossible to demonstrate the identity of these syndromes with relapsing polychondritis in its 'classical' form. Only indirect arguments can be adduced.

The occurrence of recurrent perichondritis which may or may not be combined with cartilage involvement, eye affections and hypergammaglobulinemia is, to say the least, very unusual and cannot be classified under any other nosological entity. Moreover clinical and pathological features closely resemble those of early, monosymptomatic forms of relapsing polychondritis.

Chapter V describes the pathology of the disease. From the literature and from our own observations it was clear that the earliest abnormalities, that can be observed in cartilages biopsies in light-microscopy, may be localised almost exclusively in the perichondrium. Later stages are characterised by both perichondritis and cartilage changes, consisting of degeneration of chondrocytes, loss of normal basophilic and metachromatic staining of the ground substance, and infiltration with chiefly mononuclear cells. Finally the cartilage is replaced by fibrous connective tissue.

A brief discussion is given to the pathological changes in heart valves and arterial walls. Small vessel abnormalities, possibly related to the disease, and pathological data concerning inner ear and eye affections on which very few details are known, are also described. Finally the histological differences from chondrodermatitis nodularis chronica helices are discussed.

Chapter VI contains a survey of what is known of the secretion of glycosaminoglycans in the urine in different diseases, as well as a description of the method of determination used by us and the findings in a number of patients suffering

from polychondritis recidivans. From the literature it appears that, except in hereditary mucopolysaccharidoses, an abnormally elevated glycosaminoglycanuria is not a constant feature of any disease, not even of the so-called acquired connective tissue diseases. Relapsing polychondritis forms no exception to this rule.

We used the method of Di Ferrante (1967). Normal values of daily glycosaminoglycanuria were determined. In 12 males and 8 females the results were  $5,00 \pm 3,70$  mg and  $3,33 \pm 2,58$  mg respectively, with an average of  $4,33 \pm 3,61$  mg. The differences were statistically significant, but could be attributed to differences in body surface. The excretion per mg of creatinine or per square meter of body surface did not differ significantly between the sexes. In only two patients a clearly elevated excretion of at most 16,9 mg per twenty four hours (or 13,5 mg per gram of creatinine) was found during exacerbation of the disease.

An increased hydroxyprolinuria in a few patients with active symptoms raised the question whether glycosaminoglycanuria and hydroxyprolinuria might be connected. Communications in the literature, chiefly relating to *in vitro* experiments, appear to confirm this. To examine this possibility *in vitro*, we determined the excretion of glycosaminoglycan and hydroxyproline in the urine of young rabbits, previously injected intravenously with crude papain. This did lead to a clearly increased glycosaminoglycanuria but the excretion of hydroxyproline was variable and did not increase significantly.

These experiments therefore do not support the supposition of a causal relationship between the elevated excretion of both substances in relapsing polychondritis. Meanwhile the significance of the elevated hydroxyprolinuria has not been explained.

In Chapter VII a survey is given of our attempts to demonstrate anti-cartilage-antibodies in sera of patients. Whole cartilage, when intact, is hardly antigenic. It is a well-known fact that homologous cartilage can be transplanted successfully. This tissue has special qualities such as the absence of vascularisation and the inaccessibility for host-cells, which play a decisive role in this connection. On the other hand, tissue extracts from cartilage and especially protein-polysaccharide complexes from the matrix are antigenic. Recently more has become known about the antigenic properties of these extracts. The existence of at least two, possibly more, species-specific and not-species-specific antigens has been proved. They can be demonstrated in the intact tissue with the help of antisera, especially after pretreatment of the tissue sections with the depolymerising enzyme hyaluronidase. It is also definitely established that different kinds of human cartilage are immunologically identical and that an antigenic relationship exists between cartilage and extracts from tendons, vitreous humor and intervertebral discs.

Anti-cartilage antibodies have never been unequivocally demonstrated in human sera. Recent communications on this subject are not convincing because in the immunological methods used, the controls were not wholly negative. In the investigation of sera of our patients we made use of the passive hemagglutinin reaction, in which tanned erythrocytes were coated with cartilage extracts, and of an immunofluorescence technique, with cartilage sections of

young individuals as a substrate. All tests were done with and without pretreatment of the substrate with hyaluronidase. The reliability of the methods was verified with the help of anti-cartilage sera, obtained from rabbits which were immunised with fractions of cartilage extracts (Rosenberg a.o. 1967).

All 25 samples of patient sera, taken in periods with and without signs of clinical activity, were without the slightest doubt found negative. On two occasions we looked for the presence of immunoglobulines, complement and fibrinogen in patient cartilage specimens, obtained from autopsy or biopsy. They could not be demonstrated with the technique and the antisera employed.

Chapter VIII deals with the etiology and pathogenesis. The experimental model of the 'flop-eared rabbits' of Thomas (1956) did not contribute essentially to the understanding of the etiology. It has been possible to recognise a pathogenetic mechanism which could play a part in all forms of cartilage destruction in the body. Experimentally the liberation of proteolytic lysosomal enzymes, which cause degradation of the cartilage matrix, can be established under various circumstances. It is not known how this change in the stability of lysosomes is effected, nor has any relationship between these observations and the pathogenetic events in relapsing polychondritis been demonstrated.

In recent years it has been generally assumed that relapsing polychondritis is caused by an auto-immunological mechanism. In our opinion, very few valid arguments can be adduced in support of this hypothesis, although it is true that there is no evidence whatsoever for any other etiology.

## RÉSUMÉ

La polychondrite récidivante est une affection rare dont l'inflammation et la destruction éventuelle des tissus cartilagineux sont les manifestations essentielles. La symptomatologie unique et même parfois bizarre, souligne davantage la rareté de cette affection. Cependant il se trouve qu'un syndrome, pourtant surprenant, se reconnaît d'autant plus souvent que les descriptions et les détails significatifs apparaissent plus fréquemment dans la littérature. Aussi la qualification de „rare” s'est-elle atténuée quelque peu, le nombre d'observations publiées depuis 1964 ayant plus que doublé en comparaison avec les 40 ans précédents. On en compte à présent 97 tandis que l'on est au courant d'au moins 20 autres malades. Dans les Pays-Bas les premiers cas furent rapportés en 1966.

Le chapitre I donne un aperçu historique. Bien que de nombreuses publications sur les affections du cartilage parussent vers la fin du siècle passé, on n'y trouve pas de descriptions d'un syndrome tel que celui de la polychondrite récidivante. En 1921 c'est Jaksch Wartenhorst qui a été le premier à le reconnaître comme une unité nosologique. Dans les 20 années qui suivirent on ne décrit que 4 cas semblables, considérés plus ou moins comme des curiosités et sans se rendre compte de leurs rapports. Les tableaux cliniques de ces 5 malades donnent après coup une image presque complète des symptômes et des complications de la maladie, en particulier en ce qui concerne les localisations non-cartilagineuses. A côté des atteintes générales du cartilage accompagnées de complications respiratoires parfois fatales, on rencontra aussi des lésions de l'oeil, de l'oreille interne, du myocarde et des valvules cardiaques.

Pearson et coll. en 1960, Kaye et Sones en 1964, ont quelque peu coordonné les données. Leurs publications ont attribué pour beaucoup à diagnostiquer la polychondrite récidivante plus fréquemment. Peu à peu se dessine l'image d'une maladie polymorphe avec des phases successives différentes, aussi bien en ce qui concerne l'aggravation progressive des symptômes, que leur localisation et l'affection des organes divers.

Cependant on sut très peu au sujet de son étiologie. Les observations accidentelles n'incitèrent guère à une recherche approfondie.

Au cours des années, différents noms ont été donnés à la maladie. Aucun d'eux ne satisfait, étant donné le manque d'une étiologie bien définie et une symptomatologie pluriforme qui ne se laisse pas résumer par un seul terme dénominatif. Pearson a proposé, en 1960, la dénomination de „relapsing polychondritis”, tout en se rendant compte de ce que ce nom avait d'incomplet. Pourtant ce dénominatif a été généralement accepté dans la littérature anglo-saxonne. Le terme de la polychondrite chronique atrophiante qui se rencontre fréquemment dans les publications françaises, n'est pas non plus des plus exacts. Dans

cette thèse nous avons préféré la dénomination de la polychondrite récidivante.

Le chapitre II contient les tableaux cliniques de cinq malades. Ils montrent des différences considérables dans l'évolution de la maladie et la localisation des symptômes. Les résultats d'une autopsie d'un de ces malades sont décrits en détail.

Le chapitre III donne une analyse détaillée du syndrome en s'appuyant sur la description de 71 cas qu'on trouve dans la littérature et sur nos propres observations. Des 97 cas, décrits jusqu'au milieu de 1969, il a fallu exclure un certain nombre en vertu de données incomplètes. Une autre catégorie ayant une évolution exceptionnelle et passagère sera traitée séparément au chapitre IV. Ainsi un groupe de 71 malades forme la base de cette analyse. Un aperçu de la symptomatologie et de l'évolution de la maladie chez ces malades est donné sous forme de tableau(7).

Il est frappant de constater que, dans une partie des cas, les premiers symptômes se manifestent après une infection des voies respiratoires ou des symptômes „grippaux”. Il se peut encore produire des prodromes sous forme d'arthralgies ou de myalgies, de fatigue, d'anorexie, et de légère élévation de la température.

En ce qui concerne les premières manifestations et l'évolution ultérieure de la maladie nous pouvons distinguer, de façon schématique, 3 possibilités: un début aigu et violent suivi d'une évolution rapide; un début subaigu suivi de rémissions, parfois assez prolongées, et d'exacerbations; enfin un début monosymptomatique suivi de longues périodes sans plaintes, le passage à l'état aigu du syndrome étant toujours possible. Un début plutôt subaigu se rencontre le plus souvent.

La première manifestation reconnaissable comme telle est, dans 32% des cas, une inflammation d'un ou des deux pavillons de l'oreille, puis une atteinte des cartilages articulaires (27%) et du cartilage de la cloison nasale (19%). L'atteinte des pavillons de l'oreille forme avec celle du cartilage de la cloison nasale les symptômes les plus fréquents (90%). Par suite des déformations caractéristiques qui peuvent se produire, ces symptômes sont aussi les plus spectaculaires et les plus connus. La surdité ne peut pas toujours être attribuée au rétrécissement du conduit auditif externe ou de la trompe d'Eustache, mais repose le plus souvent sur une perte de perception. Ceci se produit parfois de façon aiguë accompagnée de vertiges labyrinthiques violentes. On suppose que la lésion se trouve dans l'oreille interne. Le substrat anatomique est inconnu. Chez un de nos malades, le seul à être examiné de façon plus détaillée dans cette direction, on ne trouva que des indications impliquant une déformation rétro-cochléaire.

L'atteinte du cartilage costal est souvent multiple. Dans certains cas elle a conduit à la disparition de toute jonction costo-chondrale entre les côtes et le sternum. Ceci peut contribuer à d'éventuelles difficultés respiratoires.

Une insuffisance respiratoire par suite du collapsus des parois du larynx, de la trachée et des bronches peut constituer une complication mortelle. Un rétrécissement causé par des phénomènes inflammatoires et par des oedèmes peut encore aggraver cette situation. Dans 65% des cas une atteinte des voies

respiratoires fut constatée. Chez 13 des 19 malades décédés, elle fut la cause du décès par suite d'une insuffisance respiratoire.

La symptomatologie diffère de cas en cas, dépend de la localisation et se signale par des modifications de la voix, des plaintes concernant la déglutition, une inspiration ou expiration striduleuses, une toux sèche et des inflammations récidivantes. Dans le cas d'atteinte des voies respiratoires inférieures les symptômes peuvent rappeler ceux de la bronchite asthmatique chronique. La sténose des grandes voies respiratoires peut être démontrée au moyen de l'endoscopie et de l'examen radiographique. Il importe de souligner que, même dans les voies respiratoires normales, des changements de calibre considérables peuvent se présenter pendant les différentes phases de la respiration.

Après une laryngoscopie directe ou une bronchoscopie on constata maintes fois une aggravation de la dyspnée qui rendait obligatoire une intubation ou une trachéotomie. La trachéotomie a dû être effectuée sur 19 malades et ce ne fut qu'en 5 cas qu'on a pu la refermer plus tard. Un résultat favorable se trouva non seulement en cas d'obstruction située dans les voies respiratoires supérieures mais encore en cas de sténose des voies inférieures où un meilleur écoulement des sécrétions bronchiques peut être d'une grande importance.

Les manifestations articulaires se trouvèrent chez 57 des 71 malades. Souvent ces arthrites ne sont pas graves et ont un caractère passager. Au point de vue de radiologie les déformations sont le plus souvent peu importantes, et se présentent alors principalement comme une sténose de la fente articulaire. Cependant il y a parfois encore une destruction de l'os adhérent.

En général il n'est pas difficile de distinguer la maladie de l'arthrite rhumatoïde, mais dans certains cas c'est impossible en se basant uniquement sur des particularités cliniques. Chez 6 malades on avait diagnostiqué une arthrite rhumatoïde avant l'apparition des symptômes de la polychondrite. La coïncidence des deux affections chez certains d'eux était plus que probable. Quelques-uns des plus importantes divergences d'ordre clinique entre les deux maladies sont la tendance à l'asymétrie des symptômes articulaires dans le cas de la polychondrite récidivante; le caractère souvent passager des manifestations; les plaintes parfois remarquablement innocentes dans le cas d'une arthrite évidente du point de vue clinique; les déformations radiologiques infimes et les réactions sérologiques négatives. A notre avis il faut compter la polychondrite récidivante parmi les „exclusions" telles qu'elles ont été formulées dans les critères de l'Association Américaine de Rhumatisme pour la diagnostic de l'arthrite rhumatoïde.

L'affection des cartilages de la colonne vertébrale est une possibilité réelle, mais n'a pu être démontrée que rarement de façon convaincante.

Parmi les localisations non cartilagineuses, les atteintes oculaires se présentent plus souvent. Dans ce cas un grand nombre d'affections diverses peut se produire, dont l'épisclérite et la sclérite sont les plus fréquentes (ensemble 37%). Un phénomène frappant est l'exophtalmie qui fut constatée en 4 cas.

C'est surtout pendant les dernières années que l'on s'est rendu compte que les anomalies cardio-vasculaires peuvent faire partie de la symptomatologie. Dans les cas décrits jusqu'à présent c'étaient surtout l'insuffisance des valvules aortiques, par suite d'une dilatation de l'anneau aortique sans lésion des valvules sigmoïdes, et l'extension aneurismatique de l'aorte ascendante. Les

aneurysmes des autres grandes artères se présentent aussi. Des manifestations d'une myocardite sont également décrites. Une fois nous avons trouvé une péricardite.

Sur la présence d'affections d'autres organes nous ne savons que très peu. Celles du foie, des reins et de la peau ont bien été décrites en rapport avec la polychondrite récidivante mais les données à ce sujet sont peu détaillées et leurs rapports n'ont pas encore été établis.

Les analyses de laboratoire n'ont pas encore relevé des signes caractéristiques pour la polychondrite récidivante. La vitesse de sédimentation est souvent remarquablement accélérée, une forte élévation des globulines alfa-2 et gamma est fréquente. Un aspect remarquable fut l'existence d'un taux élevé de l'IgA chez plusieurs de nos malades pendant le stade aigu de leur maladie. La protéinurie de Bence Jones fut constatée en deux cas. Des anticorps anti-nucléaires ou d'autres auto-anticorps furent rarement trouvés.

Durant la présence de manifestations inflammatoires aiguës du cartilage, on peut constater une élévation de l'excrétion des glycosaminoglycanes dans l'urine. Chez quelques-uns de nos malades, ce phénomène fut accompagné d'une augmentation de l'hydroxyprolinurie.

Des thérapeutiques actuelles seule la corticothérapie a donné un résultat favorable de façon constante. Ce résultat est en partie symptomatique, mais ces substances semblent influencer certainement le pronostic, étant donné que la chondrolyse est freinée. Nous avons communiqué quelques détails sur l'application de cette thérapeutique.

Le chapitre IV contient une description de ce que nous avons appelé des formes limitées de la polychondrite récidivante. Dans la littérature un certain nombre de malades ont été décrits chez lesquels les manifestations cliniques de la polychondrite récidivante, avec ou sans lésion de l'oeil, récidivaient quelques fois, mais disparurent définitivement après une période d'une ou de deux années. Les symptômes étaient le plus souvent de moindre intensité et il n'y eut pas de lésions permanentes. Dans les biopsies on trouva surtout une péri-chondrite sans affection importante du cartilage. En cas de décès, après un temps plus ou moins long et par suite d'affections de nature et d'origine tout autres, on ne trouvait pas ou peu de lésions du cartilage en pratiquant une autopsie, même pas au microscope.

Nous avons vu cinq malades dont la maladie s'évaluait de façon identique. Trois d'entre eux sont décédés, dont deux seulement après des années et un au bout d'une année après des manifestations passagères d'inflammations acutes et récidivantes d'un pavillon de l'oreille, du dos de nez, de quelques articulations et d'une épisclérite récidivante. Après une période sans plaintes de quelques mois, ce malade manifestait de symptômes d'une polyangiite nécrotisante progressive, dont il est mort. Dans aucun de ces trois cas on n'a trouvé de lésions du cartilage à l'autopsie, bien qu'il eût d'affection du cartilage subpéri-chondrale dans les biopsies, pris pendant la phase acute de la maladie.

Un taux d'IgA élevé dans le sérum de quatre malades et une fois une protéinurie de Bence Jones étaient les détails les plus significatifs lors des analyses de laboratoire.

On ne peut pas identifier ces cas d'une façon certaine à la polychondrite réci-



divante dite „classique”, par manque de moyens spécifiques de diagnostic. On ne peut alléguer que des arguments indirectes. La combinaison d'une périchondrite récidivante avec localisation différente sans ou avec lésions de cartilage, d'affections de l'oeil et d'hypergammaglobulinémie, est au moins fort insolite et on ne peut pas la faire rentrer dans une autre unité nosologique. En outre ce tableau clinique et histologique répond tout à fait à celui de formes précoces et monosymptomatiques de la polychondrite récidivante.

Le chapitre V traite de l'anatomie pathologique. Les descriptions dans la littérature et nos propres expériences ont démontré clairement que les altérations premières, que l'on peut observer microscopiquement dans les biopsies cartilagineuses, peuvent être localisées presque exclusivement dans le périchondre. Dans les stades ultérieurs on trouve aussi bien la périchondrite que les altérations cartilagineuses qui consistent de la dégénération des chondrocytes, de la perte de la basophilie normale et du pouvoir métachromatique de la substance fondamentale et enfin l'infiltration avec des cellules mononuclées. Finalement le cartilage est remplacé par du tissu conjonctif.

Nous discutons brièvement des dégâts patho-anatomiques des valvules cardiaques et des parois des grandes artères; ensuite des lésions possibles des petites artères, des appareils auditifs et oculaires sur lesquelles on n'a que de rares données. Enfin nous avons indiqué les différences, du point de vue histologique, entre la polychondrite récidivante et la chondrodermatite nodulaire chronique de l'hélix.

Le chapitre VI contient un aperçu de ce qui est connu sur l'excrétion des glycosaminoglycanes dans les différents stades de la maladie, la description d'une méthode de détermination employée par nous et les résultats du dosage de la glycosaminoglycanurie chez quelques-uns de nos malades.

La littérature nous apprend que, sauf dans le cas des mucopolysaccharidoses héréditaires, aucune affection, même pas les maladies des tissus conjonctives, ne révèle obligatoirement une glycosaminoglycanurie pathologique. La polychondrite récidivante n'y fait pas exception.

Nous avons employé la technique d'après Di Ferrante (1967). Chez 20 personnes saines dont 12 de sexe masculin et 8 de sexe féminin on a déterminé l'excrétion de glycosaminoglycanes par 24 heures pour établir une échelle de valeurs normales. Pour les hommes on a trouvé  $5,00 \pm 3,70$  mg, pour les femmes  $3,33 \pm 2,58$  mg et en moyenne  $4,33 \pm 3,61$  mg par 24 heures. Il s'y trouva une différence significative entre les sexes, qu'on a pu attribuer cependant à la constitution. L'excrétion par gramme de créatinine ou par m<sup>2</sup> de surface corporelle n'avait pas de différence significative pour aucun des groupes. Il n'y avait que deux malades qui présentaient une excrétion sensiblement accélérée, c.à.d. 16,9 mg par 24 heures au maximum (13,5 mg par gramme de créatinine), lors des exacerbations de la maladie.

Une augmentation d'hydroxyproline dans l'urine de quelques malades montrant des manifestations actives de la polychondrite récidivante, fit poser la question de savoir s'il y avait un rapport entre la glycosaminoglycanurie et l'hydroxyprolinurie. Des informations trouvées dans la littérature et concernant surtout des expériences „in vitro”, semblent confirmer ceci.

Après injection intraveineuse de solutions de papaïne brute chez de jeunes lapins, nous avons déterminé l'augmentation du taux des glycosaminoglycanes et de l'hydroxyproline dans l'urine. Il s'y révéla clairement le début d'une glycosaminoglycanurie mais l'excrétion d'hydroxyproline fut changeante et sans accélération significative.

Ces expériences ne confirment donc pas qu'il y eût un rapport causal entre l'excrétion accélérée des deux substances dans le cas de polychondrite récidivante. Cependant la signification de l'hydroxyprolinurie n'a pas été expliqué.

Dans le chapitre VII nous avons donné un résumé de nos efforts pour démontrer dans le sérum des malades la présence d'anticorps anti-cartilagineux.

Le cartilage intègre n'est guère antigénique. C'est un fait commun que le cartilage homologue peut être transplanté avec succès. Les qualités spécifiques de ce tissu, comme l'absence de vascularisation et l'inaccessibilité pour les cellules immuno-compétentes, y jouent probablement un rôle décisif.

Par contre les extraits de cartilage et en particulier les complexes de protéines-polysaccharides de la substance fondamentale sont antigéniques. Récemment les connaissances au sujet des qualités antigéniques de ses extraits ont accrues. On a mis en évidence la présence d'au moins deux, peut-être davantage, antigènes spécifiques et non-spécifiques pour l'espèce. En appliquant des antiséras, on peut les démontrer dans les tissus intègres, surtout après traitement préalable avec l'hyaluronidase, enzyme dépolymérisant des polysaccharides. De même on a constaté que les différentes sortes de cartilages de l'homme sont identiques au point de vue immunologique et qu'il existe une parenté antigénique avec des extraits des tendons, des disques intervertébraux et de l'humeur vitrée.

Les auto-anticorps anticartilagineux n'ont jamais été démontrés avec certitude chez l'homme. Les informations récentes à ce sujet ne sont pas convaincantes à cause de la présence de contrôles positifs à la technique d'immunofluorescence directe utilisée.

Dans l'examen sérologique de nos malades nous avons employé la réaction d'hémagglutination passive, ou les érythrocytes tannés furent recouverts d'extraits cartilagineux et d'un procédé d'immunofluorescence, ou l'on a pris comme substrat des coupes de cartilage costal provenant de jeunes individus. Tous les examens ont eu lieu avec et sans traitement préalable du substrat avec de l'hyaluronidase. La validité de ces procédés fut contrôlée au moyen de sérum anticartilagineux, obtenu par l'immunisation de lapins avec des fractions d'extraits de cartilage d'après Rosenberg et coll. (1967).

Tous les examens sérologiques, 25 en tout, faits pendant les périodes avec et sans manifestations cliniques, avaient indubitablement un résultat négatif. En outre l'examen a porté à deux reprises sur la présence d'immunoglobulines, de complément ou de fibrinogène, dans le cartilage des malades obtenus au moyen d'autopsie ou de biopsie. On n'a pas pu démontrer leur présence au moyen de la technique et des antiséras utilisées.

Le Chapitre VIII contient une dissertation sur l'étiologie et la pathogénie. Le modèle expérimental des „flop-eared rabbits” de Thomas (1956) n'a pas été une contribution essentielle à la connaissance de l'étiologie. On y a bien reconnu un mécanisme pathogénique qui pourrait interférer dans toute appa-

rition de lésion cartilagineuse dans le corps. Par voie expérimentale on a pu constater, dans des circonstances variées, la libération d'enzymes lysosomales protéolytiques qui entraînent la décomposition de la substance fondamentale du cartilage. Comment ces altérations dans la stabilité des lysosomes se sont réalisées est une chose inconnue. La relation directe entre ces observations et les phénomènes de la polychondrite récidivante n'a pas non plus été démontrée. Nous traçons en détail la question de savoir si la polychondrite récidivante est une maladie d'origine immunologique. Il n'y a que très peu d'arguments convaincants que nous pouvons alléguer à ce sujet, tout en admettant qu'il n'y a point d'indications qui mènent vers une autre étiologie.



## LITERATUUR

- Abrahamsen, A. M., Bergaust, B.* – Relapsing Polychondritis. *Acta Med. Scand.* 185: 175, 1969.
- Altherr, F.* – Über einen Fall von systematisierter Chondromalacie. *Virch. Arch. Path. Anat.* 297: 445, 1936.
- American Rheumatism Association* – 1958 Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 2: 16, 1959.
- Anderson, B.* – Ocular lesions in relapsing polychondritis and other rheumatoid syndromes. *Am. J. Ophth.* 64: 35, 1967.
- Anderson, J. R., Buchanan, W. W., Goudie, R. B.* – Autoimmunity, clinical and experimental. Ch. C. Thomas, Springfield, 1967.
- Arslan, M., Ricci, V.* – Histochemical investigation of otosclerosis with special regard to collagen disease. *J. Laryng. Otol.* 77: 365, 1963.
- Arundell, F. W., Haserick, J. R.* – Familial chronic atrophic polychondritis. *Arch. Dermat.* 82: 439, 1960.
- Baerthold, W.* – Die Panchondritis systematica. Hals, Nase und Ohr (Berlin) 13: 198, 1965.
- Barjon, P., Boudet, Ch., Pélissier, J. G., Jaulmes, M.* – Polychondrite récidivante (à propos d'une observation). *Soc. Sc. méd. biol. Montpellier*, 28 avril 1967, geciteerd door Manigand e.a. (1968).
- Barker, L. P., Young, A. W., Sachs, W.* – Chondrodermatitis nodularis chronica heliciis. *Arch. Dermat.* 81: 15, 1960.
- Barland, D., Janis, R., Sandson, J.* – Immunofluorescent studies of human articular cartilage. *Ann. Rheum. Dis.* 25: 156, 1966.
- Barth, W. F., Berson, E. L.* – Relapsing polychondritis, rheumatoid arthritis and blindness. *Am. J. Ophth.* 66: 890, 1968.
- Baum, K. G.* – Beitrag zum Krankheitsbild der sog. Panchondritis rheumatica. *'Z. Laryng. Rhin.* 41: 766, 1962.
- Bazin, S., Delaunay, A.* – Effet „in vitro” de certaines enzymes sur des fragments de cartilage provenant de l'oreille de lapin. *Ann. Inst. Past.* 100: 32, 1961.
- Bazin, S., Girard, H., Delaunay, A.* – Effets biochimiques exercés par la papaïne sur des ébauches cartilagineuses d'embryons de poulet. *Ann. Inst. Past.* 104: 346, 1962.
- Bean, W. B., Drevets, C. E., Chapman, J. S.* – Chronic atrophic polychondritis. *Medicine* 37: 353, 1958.
- Bean, W. B.* – Chronic atrophic polychondritis. IV International Congress of Internal Medicine. Handbook, pg. 192, Schwabe Co. Verlag, Basel, 1960.
- Beck, C.* In: Berendes, J., Kink, R., Zöllner, F. – Hals-, Nasen-, Ohren Heilkunde, Band III, Teil I. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965.
- Bellaiche, D. D.* – La polychondrite chronique atrophiante. Etude clinique, étiopathogénique et thérapeutique. Thèse No 1057. Paris, 1966.
- Berenson, G. S., Dalferes, E.* – Urinary excretion of mucopolysaccharides in normal individuals and in the Marfan syndrome. *Bioch. biophys. Acta* 101: 183, 1965.
- Berezin, A., Guy-Grand, D.* – Polychondrite chronique atrophiante chez un enfant. *Ann. Oto-Laryng.* (Paris). 85: 795, 1968.

- Bergman, M., Loxley, R.* – Two improved and simplified methods for the spectrophotometric determination of hydroxyproline. *Anal. Chem.* 35: 1961, 1963.
- Bielinski, S.* – Chondritis of the ears. *Arch. Dermat.* 80: 602, 1959.
- Bober, S., Czarniecki, W.* – Polychondritis chronica atrophicans. *Schweiz. Med. Wschr.* 85: 448, 1955.
- Bode, J. J.* – Een klinisch en experimenteel onderzoek over de pathogenese van de anemie bij ontstekingsprocessen, in het bijzonder bij reumatoïde artritis. Proefschrift, Groningen, 1961.
- Bitter, T., Muir, H. S.* – A modified uronic acid carbazole reaction. *Anal. Biochem.* 4: 330, 1962.
- Burger, H.* – Keel-, Neus- en Oorziekten, 8e druk. De Erven F. Bohn N.V., Haarlem, 1956.
- Collet, J. F.* – Chondromalacie. Déformation du nez, des oreilles et de la trachée. Troubles labyrinthiques. *Ann. Mal. Or. Lar.* 49: 1173, 1930.
- Cooper, A., Bluestone, R.* – Free immunoglobulin light chains in connective tissue diseases. *Ann. rheum. Dis.* 27: 537, 1968.
- Coste, F., Laurent, F., Basset, F., Chouraki, L.* – Polychondrite, polyarthrite et syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev. Rhum.* 28: 498, 1961.
- Craigmyle, M. B. L.* – A study of cartilage homografts in rabbits sensitized by a skin homograft from the cartilage donor. *Transplant. Bull.* 26: 150, 1960.
- Daly, J. F.* – Relapsing polychondritis of the larynx and trachea. *Arch. Otolaryng.* 84: 570, 1966.
- Davies, H. R., Kelsall, A. R.* – Atrophic polychondritis. *Ann. rheum. Dis.* 20: 189, 1961.
- Decaudin, A.* – Atteinte oculaire révélatrice d'une polychondrite chronique atrophiante. *Bull. Soc. Ophthalm.* 4: 74, 1961.
- Degos, R., Guilaîne J., Decaudin, A.* – La polychondrite chronique atrophiante. *Presse méd.* 69: 1117, 1961.
- Dekker, E.* – De invloed van de intrathoracale druk op de breedte en stromingsweerstand van de luchtwegen bij normale proefpersonen en bij patiënten met asthma en emphyseem. Proefschrift, Groningen, 1958.
- Deckers, P. F. L. H. M.* – Het syndroom van Marfan. Proefschrift, Groningen, 1967.
- Delaunay, A., Bazin, S.* – Lezioni della cartilagine tracheale da iniezione di papaina e loro rapporti con la collagenosi osservate in clinica. *Min. Otorinol.* 13: 217, 1963.
- Delbrück, A., Grimme, H., Wette, K.* – Zur Ausscheidung saurer Mucopolysacchariden im Harn. *Z. klin. Chem. klin. Biochem.*, 5: 10, 1967.
- Desclaux, P.* – Manifestations de chondromalacie généralisé et phénomènes rhumatismaux. Thèse No. 1510, Paris, 1939.
- Diébold, J., Caulet, T., le Melletier, J., Payot, J., Reynes, M.* – Les lésions anatomiques de la polychondrite chronique atrophiante. *Ann. Anat. Pathol. Paris*, 11: 201, 1966.
- Di Ferrante, N.* – Urinary excretion of acid mucopolysaccharides by patients with rheumatoid arthritis. *J. clin. Laryng.* 36: 1517, 1957.
- Di Ferrante, N.* – Precipitins in the rabbit produced by proteinpolysaccharide from bovine nasal cartilage. *Science* 143: 250, 1964.
- Di Ferrante, N.* Addendum bij: Boas, N. F. – Aminosugar-containing compounds in urine. In: *The Amino Sugars*, vol. IIA, Distribution and Biological role. Ed. E. A. Balasz en R. W. Jeanloz, Academic Press, New York and London, 1965.
- Di Ferrante, N.* – The measurement of urinary mucopolysaccharides. *Anal. Biochem.*, 21: 98, 1967.
- Di Ferrante, N., Pauling, M.* – Properties of antibodies to a proteinpolysaccharide from bovine nasal cartilage. *J. lab. clin. Med.* 63: 945, 1964.

- Di Ferrante, N., Rich, C.* – The determination of acid aminopolysaccharide in urine. J. lab. clin. Med., 48: 491, 1956.
- Di Ferrante, N., Robbins, W. C., Rich, C.* – Urinary excretion of acid mucopolysaccharides by patients with lupus erythematosus. J. lab. clin. Med. 50: 897, 1967.
- Dingle, J. T.* – Aetiological factors in the collagen diseases. Lysosomal enzymes and the degradation of cartilage matrix. Proc. roy. Soc. Med. 55: 109, 1962.
- Dingle, J. T., Fell, H. B., Coombs, R. R. A.* – The breakdown of embryonic (chick) cartilage and bone, cultivated in the presence of complement sufficient antiserum. II. Biochemical changes and the role of the lysosomal system. Int. Arch. Allergy 31: 283, 1967.
- Dische, Z.* – A new specific color reaction of hexuronic acids. J. biol. Chem. 167: 189, 1947.
- Dolan, D. L., Lemmon, G. B., Teitelbaum, S. L.* – Relapsing polychondritis: analytical literature review and studies on pathogenesis. Am. J. Med. 41: 285, 1966.
- Domart, A., Duperrat, B., Hazard, J., Hillemand, B., Cattal, D.* – Polychondrite atrophiant. Bull. Soc. franç. Dermat. Syph. 68: 176, 1961.
- Engfeldt, B., Hjertquist, S.-O.* – The effect of various fixatives on the preservation of acid glycosaminoglycans in tissues. Act. Path. Microbiol. Scand. 71: 219, 1967.
- Epstein, W. V., Tan, M.* – Bence Jones proteinemia with systemic lupus erythematosus. Arthr. Rheum. 7: 733, 1964.
- Epstein, W. V., Tan, M.* – Increase of L-chain proteins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and the synovial fluids of patients with peripheral rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum. 9: 713, 1966.
- Fell, H. B.* – Heberden oration, 1968. Role of biological membranes in some skeletal reactions. Ann. rheum. Dis. 28: 213, 1969.
- Fell, H. B., Coombs, R. R. A., Dingle, J. T.* – The breakdown of embryonic (chick) cartilage and bone, cultivated in the presence of complement sufficient antiserum. I. Morphological changes, their reversibility and inhibition. Int. Arch. Allergy 30: 146, 1966.
- Gibson, T., Davis, W. B., Curran, R. C.* – The longterm survival of cartilage homografts in man. Brit. J. plast. Surg. 11: 177, 1958.
- Gibson, T.* – The transplantation of cartilage. Suppl. J. Clin. Path. 20: 513, 1967.
- Glynn, L. E., Holborow, E. J.* – Conversion of tissue polysaccharides to auto-antigens by Group-A beta-haemolytic streptococci. Lancet II 449, 1952.
- Golden, R. L.* – Relapsing polychondritis. Med. Times 91: 319, 1963.
- Goldwater, C.* – Relapsing polychondritis. Acta rheum. Scand. 9: 245, 1963.
- Gordon, E. J., Perlman, A. W., Shechter, N.* – Diffuse inflammation of cartilage. J. Bone and Joint Surg. 30 A: 944, 1948.
- Gordon, D. A., Eisen, A. Z., Vaughan, J. H.* – Studies on urinary gamma-globulines in patients with rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum. 9: 575, 1966.
- Hadding, H., Hartmann, F., Fricke, R.* – Immunologische Untersuchungen über die Antigene von Bindegewebe. Zeitschr. Rheumaforsch. 22: 149, 1963.
- Hainer, J. W., Hamilton, G. W.* – Aortic abnormalities in relapsing polychondritis: dissecting aneurysm. N. Engl. J. Med. 289: 1166, 1969.
- Harders, H.* – Beitrag zur Kenntnis eines rheumatischen Syndroms mit allgemeinem Befall des Knorpels. Schweiz. Med. Wschr. 84: 712, 1954.
- Harders, H.* – Eine seltene Knorpelerkrankung als Kollagenkrankheit. Acta Med. Scand. 154 suppl. No 312: 442, 1956.



- Harders, H., Krauspe, C.* – Über die „Systematisierte Chondromalacie“ v. Meyenburg, Altherr, Uehlinger. Beiträge zur Path. Anat. und Alg. Path. 114: 259, 1954.
- Harwood, T. R.*, – Diffuse perichondritis, chondritis and iritis. Arch. Path. 65: 81, 1958.
- Herzog, H.* – Erschlaffung und expiratorische Invagination des membranösen Teils der intrathorakalen Luftröhre und der Hauptbronchien als Ursache der asphyktischen Anfälle beim Asthma bronchiale und bei der chronische asthmoïden Bronchitis des Lungenemphysems. Schweiz. Med. Wschr. 84: 217, 1954.
- Hewer, R. L.* – Relapsing polychondritis. Brit. Med. J. 4, 661, 1967.
- Hilding, A. C.* – Syndrome of joint and cartilaginous pathologic changes with destructive iridocyclitis. Comparison with described concurrent eye and joint diseases. Arch. Int. Med. 89: 445, 1952.
- Hollander, J. L. (Ed.)*. – Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. 7th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1966.
- Horns, J. W., O'Loughlin, B. J.* – Tracheal collapse in polychondritis. Am. J. Röntgenol. 87: 844, 1962.
- Huizinga, E.* – Over de physiologie van den bronchiaalboom. Ned. T. Geneesk. 81: 3829, 1937.
- Jaksch Wartenhorst, R.* – Polychondropathia. Med. Klin. 17: 1341, 1921.
- Jaksch Wartenhorst, R.* – Polychondropathia. Wiener Arch. Inn. Med. 6: 93, 1923.
- Jeanloz, R.* – The nomenclature of mucopolysaccharides. Arthr. Rheum. 3: 233, 1960.
- Jensen, F.* – Polychondritis, report of the first Danish case. Acta Otolaryng. 54: 423, 1962.
- Jensen, O. A., Jensen, F.* – Relapsing polychondritis. A histopathological and histochemical study of the first Danish case. Acta Path. Microbiol. Scand. 69: 357, 1967.
- Johnson, H. M.* – Relapsing polychondritis. Arch. Dermat. 88: 219, 1963.
- Johnson, H. M.* – Persoonlijke mededeling, 1967.
- Jordans, J. G. M., Bode, J. J., Mandema, E.* – Recidiverende polychondritis. Ned. T. Geneesk. 110: 533, 1966.
- Kahn Jr., A.* – Persoonlijke medeling, 1968.
- Kahn Jr., A., Kilbury, M. J.* – Generalised chondritis of both ears. Ann. Otolaryng. 65: 615, 1956.
- Kaplan, D., McKusick, V. A., Trebach, S., Lazarus, R.* – Keratosulfate-chondroitin sulfate peptide from normal urine and from urine of patients with Morquio syndrome (Mucopolysaccharidosis IV). J. lab. clin. Med. 71: 48, 1968.
- Kaplan, H. L.* – Persoonlijke mededeling, 1968.
- Kaplan, H. L., Norris, J. E., Freeman, B. S., Brown, W. G.* – Relapsing polychondritis. J. Amer. med. Ass. 180: 164, 1962.
- Kaye, R. L., Sones, D. A.* – Relapsing polychondritis: clinical and pathologic features in fourteen cases. Ann. intern. Med. 60: 653, 1964.
- Kayser, H. L.* – Tietze's syndrome: a review of the literature. Am. J. Med. 21: 982, 1956.
- Klatskin, G., Katzenstein, R.* – Clinico-pathological conference. Res. Phys. 4: 75, 1958.
- Kimura, E., Yahata, K., Hannya, H., Yamazaki, N.* – Relapsing polychondritis. Naika 12: 914, 1963.
- Koevoet, A. L.* – The determination of hydroxyproline in urine. Clin. chim. Acta 12: 232, 1965.
- Krüger, E.* – Absorption of human rib cartilage grafts transplanted to rabbits after preservation by different methods. Brit. J. plast. Surg. 17: 254, 1964.
- Lachapelle, J.-M., Octave, J.-M.* – Polychondrite chronique atrophiante. Bull. Soc. franç. Dermat. Syph. 72: 13, 1965.

- Lack, C. H., Anderson, A. J., Ali, S. Y. – Action of plasmin on cartilage matrix in vivo. *Nature* 191: 1402, 1961.
- Lamy, M., Jammot, M.-L., Nezelof, C., Langier, J., Ajjan, N. – La polychondrite chronique atrophique évolutive. *Arch. franç. Péd.* 24: 633, 1967.
- Landon, J., Malpas, J. S. – Tietze's syndrome. *Ann. rheum. Dis.* 18: 249, 1959.
- Linker, A., Terry, K. D. – Urinary acid mucopolysaccharides in normal man and in Hurler's syndrome. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 113: 743, 1963.
- Loewi, G. – Urinary excretion of acid polysaccharide in rheumatoid arthritis and other diseases. *Ann. rheum. Dis.* 18: 239, 1959.
- Loewi, G. – Localisation of chondromucoproteins in cartilage. *Ann. rheum. Dis.* 24: 528, 1965.
- Loewi, G. – Immunological characterization of some basement membrane antigens. *Ann. rheum. Dis.* 26: 544, 1967.
- Loewi, G., Muir, H. – The antigenicity of chondromucoprotein. *Immunology* 9: 119, 1965.
- Malawista, I., Schubert, M. – Chondromucoprotein; New extraction method and alkaline degradation. *J. biol. Chem.* 230: 535, 1958.
- Manigand, G., Pialoux, P., Deparis, M. – Polychondrite chronique atrophique avec sténose trachéale. *Presse méd.* 76: 667, 1968.
- Marshall, J. – Persoonlijke mededeling, 1967.
- Marshall, J., Le Roux, D. G. – Chronic atrophic polychondritis. A South African case. *S.A. med. J.* 38: 527, 1964.
- Mathews, M. B. – Biophysical aspects of acid mucopolysaccharides relevant to connective tissue structure and function. In: *The connective tissue*, pg 304. B. M. Wagner and D. E. Smith (Ed.). The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1967.
- McElligott, T. F., Collins, D. H. – Chondrocyte function of human articular and costal cartilage, compared by measuring the in vitro uptake of labelled ( $S^{35}$ ) sulphate. *Ann. rheum. Dis.* 19: 31, 1960.
- McEwen, C. – The diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatoid arthritis*. 7th ed. J. L. Hollander (Ed.) Lea & Febiger, Philadelphia, 1966.
- McKusick, V. A., Goodman, R. M. – Pinnal calcification. *J. A. M. A.* 179: 230, 1962.
- Mc. Kusick, V. A., Kaplan, D., Wise, D., Stanley, W. B., Suddarth, S. B., Sevic, M. E., Maumanee, A. E. – The genetic mucopolysaccharidoses. *Medicine* 44: 445, 1965.
- Megighian, D. – Un caso raro di mesenchimopatia delle cartilagini auricolari e laringee. *Arch. ital. Otol.* 66 suppl. 26: 65, 1955.
- Megighian, D. – Contributo allo studio delle collagenosi d'interesse otorinolaringologico. *Min. Otorinol.* 7: 223, 1957.
- von Meyenburg, H. – Über Chondromalacie. *Schweiz. Med. Wschr.* 66: 1239, 1936.
- Middleton, W. S. – Diffuse systemic sclerosis. *Ann. int. Med.* 57: 183, 1962.
- Miller, W. S., Smith, J. G. – Effect of acetylsalicylic acid on lysosomes. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 122: 634, 1966.
- Mollaret, Vachon, Buri, – Présentation de malade. Séance du 28 juin 1963 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. *Sem. Hôp. Paris* 39: 2528, 1963.
- Muir, H. – Chemistry and metabolism of connective tissue glycosaminoglycans (mucopolysaccharides). In: *International review of connective tissue research*, vol. 2, pag. 101. D. E. Hall (Ed.). New York, Academic Press, Inc., 1964.

Øhlenschlaeger, K., Friman, C. – A normal urinary excretion of acid mucopolysaccharides in generalized scleroderma. *Scand. J. clin. lab. Invest.* 21: 364, 1968.

- Pankovich, A. M., Korngold, L.* – A comparison of the antigenic properties of nucleus pulposus and cartilage protein polysaccharide complexes. *J. Immunol.* 99: 431, 1967.
- Papavasiliou, P. S.* – Persoonlijke mededeling, 1968.
- Peacock, E. E. Jr., Weeks, P. M., Petty, J. M.* – Some study on the antigenicity of cartilage. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 87: 175, 1960.
- Pearson, C. M., Kline, H. M., Newcomer, V. D.* – Relapsing polychondritis. *New Engl. J. Med.* 263: 51, 1960.
- Pearson, C. M., Kroenig, R. Verity, M. A., Getzen, J. H.* – Aortic insufficiency and aortic aneurysm in relapsing polychondritis. *Tr. A. Am. Physicians* 80: 71, 1967.
- Peer, L. A.* – Sex chromatin study to determine the survival of cartilage homografts. *Transpl. Bull.* 5: 404, 1958.
- Piguet, B., Cornet, A., Verspyck, R.* – Syndrome de Tietze et chondrite chronique atrophiante et calcifiante des pavillons auditifs. *Rev. Rhum.* 28: 587, 1961.
- Prockop, D. J., Kivirikko, K. I.* – Relationship of hydroxyproline excretion in urine to collagen metabolism. *Ann. intern. Med.* 66: 1243, 1967.
- Purcelli, E. M., Nahum, A., Monell, Ch.* – Relapsing polychondritis with tracheal collapse. *Ann. Otol.* 71: 1120, 1962.
- Quinn, R. W., Cerroni, R.* – Antigenicity of chondroitin sulfate. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 96: 267, 1957.
- Riggs, R. H., Wilson, J. W.* – Relapsing polychondritis. Report of a case. *The Laryngoscope* 77: 534, 1967.
- Rogers, F. B., Lansbury, J.* – Atrophy of auricular and nasal cartilages following administration of chorionic gonadotrophins in a case of arthritis mutilans with the Sicca Syndrome. *Am. J. med. Sci.* 229: 55, 1955.
- Rosen, S. W., MacKenzie, M. R., Cohen, P. J., Friedlander, S. Medart, W., Reardon, J. B.* – A syndrome resembling relapsing polychondritis in a patient with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 56: 323, 1969.
- Rosenberg, L., Johnson, B., Schubert, M.* – Proteinpolysaccharides from human articular and costal cartilage. *J. clin. Invest.* 44: 1647, 1965.
- Rosenberg, L., Johnson, B., Schubert, M.* – The proteinpolysaccharides of human costal cartilage. *J. clin. Invest.* 48: 543, 1969.
- Rucker, C. W., Ferguson, R. H.* – Ocular manifestations of relapsing polychondritis. *Arch. Ophth.* 73: 46, 1965.
- Russchen, C. J.* – Een methode voor kwantitatieve bepaling van immuunglobulinen. Proefschrift, Groningen, 1969.
- Sandson, J., Rosenberg, L. White, D.* – The antigenic determinants of the proteinpolysaccharides of cartilage. *J. exp. Med.* 123: 817, 1966.
- Schubert, M., Hamerman, D.* – A primer of connective tissue biochemistry, pg 289. Lea & Febiger, Philadelphia, 1968.
- Scott, J. E.* – The reaction of long-chain quaternary ammonium salts with acidic polysaccharides. *Chem. and Ind.* 168, 1955.
- Seifert, G., Strobel, W.* – Über die chondrolytische Perichondritis („Chondromalacie“) vorwiegend der Luftwege. *Frankf. Zeitschr. Path.* 71: 95, 1961.
- Self, J., Hammarsten, J. F., Lyne, B., Peterson, D. A.* – Relapsing polychondritis. *Arch. intern. Med.* 120: 109, 1967.
- Serre, H., Simon, L.* – Polychondrite chronique atrophiante. *Rev. Rhum.* 34: 655, 1967.
- Shanbrom, E., Feher, A.* – Tietze's Syndrome. *Arch. intern. Med.* 96: 697, 1955.
- Shinoda, Y., Kitamura, S., Okazaki, E.* – An autopsy case of relapsing polychondritis. *Acta path. Jap.* 18: 185, 1968.

- Shuman, R., Helwig, E. B.* – Chondrodermatitis nodularis chronica helioides. *J. clin. Path.* 24: 126, 1954.
- Sjoerdsma, A., Udenfriend, S., Keiser, H., Le Roy, E. C.* – Hydroxyproline and collagen metabolism. Clinical implications. *Ann. intern. Med.* 63: 672, 1965.
- Sokoloff, L.* – The pathology of rheumatoid arthritis and allied disorders. In: *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 7th ed. J. L. Hollander (Ed.). Lea & Febiger, Philadelphia, 1966.
- Spicer, S. S., Bryant, J. H.* – Cartilage changes in papain treated rabbits. *Amer. J. Path.* 33: 1237, 1957.
- Spicer, S. S., Bryant, J. H.* – Systemic effects in rabbits receiving injections of papain and chondroitin sulfate. *Amer. J. Path.* 34: 61, 1958.
- Spritzer, H. W., Weaver, A. L., Diamond, H. S., Overholt, E. L.* – Relapsing polychondritis, Report of a case with vertebral column involvement. *J. Amer. med. Ass.* 208: 355, 1969.
- Stavitsky, A. B.* – Micromethods for the study of proteins and antibodies. I. Procedure and general application of haemagglutination and haemagglutinine-inhibition reactions with tannic acid and protein treated red blood cells. *J. Immunol.* 72: 360, 1954.
- Stockwell, R. A., Scott, J. E.* – Distribution of acid glycosaminoglycans in human articular cartilage. *Nature* 215: 1376, 1967.
- Strobel, W., Seifert, G.* – Zur Pachondritis rheumatica. *Zeitschr. Rheumaforsch.* 20: 247, 1961.
- Szirmai, J. A.* – Quantitative approaches in the histochemistry of mucopolysaccharides. *J. Histochem. Cytochem.* 11: 24, 1963.
- Teller, W. M., Burke, E. C., Rosevaer, J. W., McKenzie, B. F.* – Urinary excretion of acid mucopolysaccharides in normal children and patients with Hurler's syndrome. *J. lab. clin. Med.* 59: 95, 1962.
- The, T. H.* – Conjugatie van fluoresceïne isothiocynaat aan antistoffen. Proefschrift, Amsterdam, 1967.
- Thomas, L.* – Reversible collapse of rabbit ears after intravenous papain and prevention of recovery by cortisone. *J. exper. Med.* 104: 245, 1956.
- Thompson, G. R., Castor, C. W.* – The excretion of nondialyzable urinary mucopolysaccharide in rheumatic and other systemic disease states. *J. lab. clin. Med.* 68: 617, 1966.
- Thompson, R. A., Asquith, P., Cooke, W. T.* – Secretory IgA in the serum. *Lancet* 2, 517, 1969.
- Thould, A. K., Stansfeld, A. G., Wykenam Balme, H.* – Chronic atrophic perichondritis. *Ann. rheum. Dis.* 24: 563, 1965.
- Thurston, C. S., Curtis, A. C.* – Relapsing polychondritis. Report of a patient with 'beefy' red ears and severe polyarthritides. *Arch. Dermat.* 93: 664, 1966.
- Tomasi, T. B.* – Human immunoglobulin A. *N. Engl. J. Med.* 279: 1327, 1968.
- Tran Van Ky, P., Havez, R., Biguet, J., Leys, J. C.* – Localisation comparée des précipitines anti *aspergillus fumigatus* dans les globulines immunes du sérum des lapins hyperimmunisés et des malades atteints d'aspergillome pulmonaire. *Ann. Inst. Past.* 110: 86, 1966.
- Trible, W. M.* – Relapsing polychondritis of the upper respiratory tract. *South. med. J.* 60: 882, 1967.
- Tronczynska, J.* – Un cas rare d'une maladie de système des cartilages. *Ann. Otolaryng.* (Paris) 78: 70, 1961.
- Tsaltas, T. T.* – Papain-induced changes in rabbit cartilage. *J. exper. Med.* 108: 507, 1958.

*Tsaltas, T. T.* – Metaplasia of aortic connective tissue to cartilage and bone, induced by the intravenous injection of papain. *Nature* 196: 1006, 1962.

*Urbasek, J., Simeckova, L.* – Polychondritis acuta. *Cas. Lek. Czech.* 21: 639, 1961.

*Vaughan, J. K., Barnett, E. V., Leadly, P. J.* – Serum sickness: evidence in man of antigen-antibody complexes and free light chains in the circulation during the acute reaction. *Ann. intern. Med.* 67: 596, 1967.

*Verity, A. M., Larson, W. M., Madden, S. C.* – Relapsing polychondritis. Report of two necropsied cases with histochemical investigation of the cartilage lesion. *Am. J. Path.* 42: 251, 1963.

*Villani, P. A.* – Ocular changes in relapsing polychondritis. *Harp. Hosp. Bull.* 25: 23, 1967.

*Wagemann, W.* – Die Panchondritis. *Arch. Ohr-, Nase-, Kehl.- Heilk.* 176: 786, 1960.

*Walton, E. W.* – Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's Granulomatosis). *Brit. med. J.* 2, 265, 1958.

*Wegelin, O., Asboe-Hansen, G., Lamberg, B.-A.* – Retrobulbar connective tissue changes in malignant exophthalmos. *Acta Endocr.* 25: 452, 1957.

*Weissmann, G.* – Lysosomes, autoimmune phenomena and diseases of connective tissue. *Lancet* 2, 1373, 1964.

*Weissmann, G.* – Lysosomes and joint disease. *Arthr. Rheum.* 9: 834, 1966.

*Weissmann, G., Spilberg, I.* – Breakdown of cartilage proteinpolysaccharides by lysosomes. *Arthr. Rheum.* 11: 162, 1968.

*Wiedmann, F. E., Crane, A. R., Gill, R. J.* – Systemic chondromalacia (von Meyenburg's Disease). *Bull. Ayer clin. Lab.* 4: 45, 1959.

*Winand, R. J.* – Increased urinary excretion of acidic mucopolysaccharides in exophthalmos. *J. clin. Invest.* 47: 2563, 1968.

*Winer, L. H.* – Chondrodermatitis nodularis chronica helices and chronic atrophic relapsing polychondritis: a comparative histologic study. *Austr. J. Dermat.* 6: 41, 1961.

*Winer, L. H., Kline, H. M.* – Chronic atrophic polychondritis. *Arch. Dermat.* 81: 469, 1960.

*Winer, L. H., Levin, G. H.* – Chronic atrophic polychondritis. *Arch. Dermat.* 81: 469, 1960.

*Woodruff, M. F. A.* – The transplantation of tissue and organs, pg 383. Ch. C. Thomas, Springfield, 1960.

*Yamazaki, N., Yawata, K., Hannaya, H., Kimura, E.* – A case of relapsing polychondritis associated with aortic insufficiency. *Jap. Heart J.* 7: 188, 1966.

*Yoshitoshi, Y., Suzuki, H., Suzuki, H., Eto, S., Kinouchi, T., Yoshida, A., Iino, S.* – A case report of relapsing polychondritis. *Naika* 20: 547, 1967.